(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107273
(43) 공개일자 2025년07월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7020838(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년05월05일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-7033031
원출원일자(국제) 2016년05월05일
심사청구일자 2021년05월04일
(85) 번역문제출일자 2025년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030876
(87) 국제공개번호 WO 2016/179342
국제공개일자 2016년11월10일
(30) 우선권주장
62/157,890 2015년05월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
(72) 발명자
애킨크 애킨
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
힌클 그레고리
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

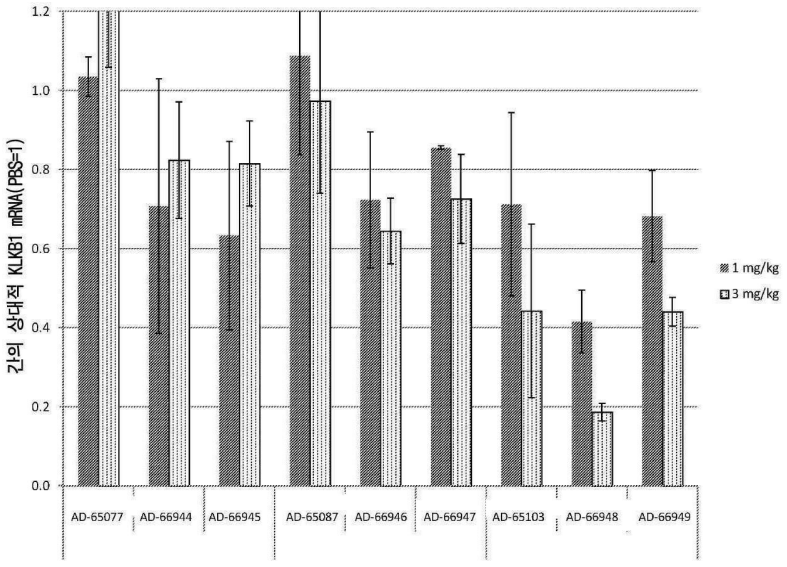
전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 **인자 ＸＩＩ(하게만 인자)(Ｆ12), 칼리크레인 Ｂ, 혈장(플레처 인자) 1(ＫＬＫＢ1) 및 키니노겐 1(ＫＮＧ1) ｉＲＮＡ 조성물 및 그의 이용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 칼리크레인(Kallikrein) B, 혈장(플레처 인자(Fletcher Factor)) 1(KLKB1) 유전자, 인자 XII(하게만 인자(Hageman Factor)(F12) 유전자 또는 키니노겐(Kininogen) 1(KNG1) 유전자를 표적으로 하는 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제, 및 KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자의 발현을 억제하기 위한 이러한 RNAi 제제의 이용 방법, 및 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 장애를 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/549 (2017.08)
A61P 9/00 (2018.01)
C12N 2310/14 (2025.05)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/344 (2013.01)
(72) 발명자
마이어 마틴
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
버틀러 제임스
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300
리우 징쑤언
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 플로어 써드 스트리트 300

(30) 우선권주장
62/260,887 2015년11월30일 미국(US)
62/266,958 2015년12월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인자 XII(하게만 인자(Hageman Factor))(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 2

인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 3

인자 XII(하게만 인자)(F12) 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제로서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2000 내지 2060과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제.

청구항 4

칼리크레인(Kallikrein) B, 혈장(플레처 인자(Fletcher Factor)) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 2의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 5

칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 6

키니노겐 1(Kininogen 1; KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 7

키니노겐 1(KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 15, 표 16, 표 19E 또는 표 19F 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는

상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 9

인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 10

칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 2의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 11

키니노겐 1(KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제가 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되는 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드가 변형을 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 데옥시-뉴클레오티드, 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금(locked) 뉴클레오티드, 잠금 해제(unlocked) 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된(constrained) 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드,

2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로헥시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로헥세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 dsRNA 제제.

청구항 14

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 2'-O-메틸 및 2'플루오로 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 dsRNA 제제.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 6 내지 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 17

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 영역이 적어도 17개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 영역이 19 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 상보성 영역이 21개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 상보성 영역이 21 내지 23개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 상보성 영역이 19개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 가닥이 30개 이하의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 가닥이 독립적으로 19 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 가닥이 독립적으로 19 내지 25개의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA 제제.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 27

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는 dsRNA 제제.

청구항 28

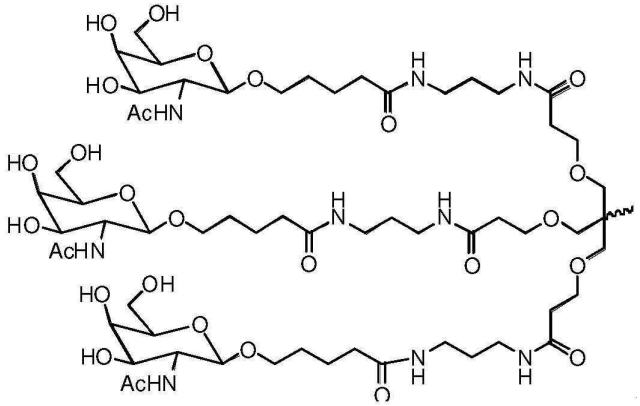
제27항에 있어서, 상기 리간드가 상기 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는 dsRNA 제제.

청구항 29

제9항 내지 제11항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인 dsRNA 제제.

청구항 30

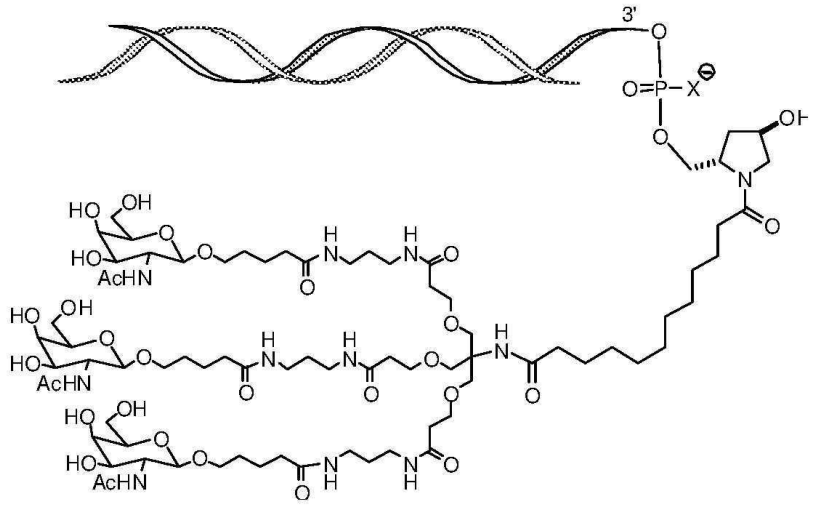
제29항에 있어서, 상기 리간드가



인 dsRNA 제제.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트되는 dsRNA 제제:



상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

청구항 32

제31항에 있어서, X가 O인 dsRNA 제제.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 제제가 AD-66170, AD-66173, AD-66176, AD-66125, AD-66172, AD-66167, AD-66165, AD-66168, AD-66163, AD-66116, AD-66126 및 AD-67244로 이루어진 군으로부터 선택되는 dsRNA 제제.

청구항 34

제4항에 있어서, 상기 제제가 AD-65077, AD-65170, AD-65103, AD-65083, AD-65087, AD-65149, AD-64652, AD-65162, AD-65153, AD-65084, AD-65099 및 AD-66948로 이루어진 군으로부터 선택되는 dsRNA 제제.

청구항 35

제6항에 있어서, 상기 제제가 AD-66259, AD-66261, AD-66262, AD-66263, AD-6634 및 AD-67344로 이루어진 군으로부터 선택되는 dsRNA 제제.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 함유하는 세포.

청구항 37

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터.

청구항 38

제4항 또는 제5항의 dsRNA 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터.

청구항 39

제6항 또는 제7항의 dsRNA 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터.

청구항 40

제4항, 제5항 및 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제38항의 벡터를 포함하는 KLKB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제3항 및 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제37항의 벡터를 포함하는 F12 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 42

제6항, 제7항 및 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제39항의 벡터를 포함하는 KNG1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제가 비완충 용액에서 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 비완충 용액이 염수 또는 물인 약제학적 조성물.

청구항 45

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 완충 용액과 함께 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 완충 용액이 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들

의 임의의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 완충 용액이 인산염 완충 식염수(PBS)인 약제학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 및 지질 제형을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 49

세포에서의 KLKB1 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제4항, 제5항 및 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제40항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성되는 세포를 KLKB1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 상기 세포에서 KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

세포에서의 F12 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제1항 내지 제3항 및 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성되는 세포를 F12 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 상기 세포에서 F12 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

세포에서의 KNG1 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제6항, 제7항 및 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제42항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성되는 세포를 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 상기 세포에서 KNG1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 대상체 내에 존재하는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 방법.

청구항 54

제49항, 제52항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KLKB1 발현이 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제되는 방법.

청구항 55

제50항, 제52항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 F12 발현이 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제되는 방법.

청구항 56

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KNG1 발현이 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제되는 방법.

청구항 57

접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제40항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법으로서, 상기 방법이 예방적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제40항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 대상체로의 dsRNA의 투여가 브래디키닌(bradykinin) 수준의 감소 또는 응고 인자 XII 활성의 감소를 야기하는 방법.

청구항 60

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 장애가 접촉 활성화 경로-관련 질환인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 혈전성향증인 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 유전성 혈관부종(HAE)인 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 플레처 인자 결핍인 방법.

청구항 64

제60항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 본태성 고혈압인 방법.

청구항 65

제58항에 있어서, 상기 적어도 하나의 증상이 혈관부종 발작인 방법.

청구항 66

제58항에 있어서, 적어도 하나의 증상이 혈전 형성인 방법.

청구항 67

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 방법.

청구항 68

제57항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 항-KLKB1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제57항에 있어서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법이 제4항, 제5항 및 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 70

제57항에 있어서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법이 제6항, 제7항 및 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 71

제58항에 있어서, 상기 방법이 예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법이 제4항, 제5항 및 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 72

제58항에 있어서, 상기 방법이 예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 방법이 제6항, 제7항 및 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 대상체에서 브래디키닌 및/또는 응고 인자 XII 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 74

혈전성향증을 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

혈전성향증을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법으로서, 상기 방법이 예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 76

제72항 또는 제73항에 있어서, 제4항, 제5항 또는 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 77

제72항 또는 제73항에 있어서, 제6항, 제7항 또는 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 78

유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 79

유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법으로서, 상기 방법이 예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 80

제76항 또는 제77항에 있어서, 제4항, 제5항 또는 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 81

제76항 또는 제77항에 있어서, 제6항, 제7항 또는 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 82

대상체에서의 KLKB1의 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제4항, 제5항 및 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 KLKB1의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 83

대상체에서의 F12의 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 F12의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 84

대상체에서의 KNG1의 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 제6항, 제7항 또는 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 KNG1의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 85

예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈전 형성의 위험이 있는 상기 대상체에서 혈전의 형성을 억제하는 단계를 포함하는 혈전 형성의 위험이 있는 대상체에서의 혈전 형성의 예방 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 혈전 형성의 위험이 있는 대상체가 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 혈전성향증인 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 유전성 혈관부종(HAE)인 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 플레처 인자 결핍인 방법.

청구항 90

제86항에 있어서, 상기 접촉 활성화 경로-관련 질환이 본태성 고혈압인 방법.

청구항 91

제85항에 있어서, 상기 혈전 형성의 위험이 있는 대상체가 외과 환자; 내과 환자; 임신한 대상체; 산후 대상체; 이전에 혈전을 가졌던 대상체; 호르몬 대체 요법을 받고 있는 대상체; 장기간 동안 앉아 있는 대상체; 및 비만 대상체로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 92

제83항에 있어서, 제4항, 제5항 또는 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 93

제83항에 있어서, 제6항, 제7항 또는 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 94

예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제41항 및 제43항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 상기 대상체에서 혈관부종 발작을 예방하는 단계를 포함하는 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 혈관부종 발작의 예방 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 제4항, 제5항 또는 제10항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 96

제94항에 있어서, 제6항, 제7항 또는 제11항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2015년 5월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/157,890호, 2015년 11월 30일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/260,887호 및 2015년 12월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/266,958호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원의 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그의 전문이 본 명세서에 참조로 포함한다. 2016년 5월 3일자로 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 121301-03120_SL.txt이며, 721,827 바이트 크기이다.

배 경 기 술

[0005] 혈액 응고 시스템은 지혈에 필수적이며, 이는 피브린 메쉬(fibrin mesh) 및 활성화된 혈소판으로 형성된 혈전의 국소 생성과 함께 혈관 손상에 반응한다. 혈액 응고, 트롬빈 생성 및 피브린 형성은 외인성 및 내인성 경로로 지칭되는 2가지 별개의 경로에 의해 개시될 수 있다.

[0006] 외인성 경로는 혈관 손상의 위치에서 혈관외 조직 인자(TF)로의 혈장 인자 VIIa(FVIIa)의 결합을 수반한다.

[0007] 내인성 경로는 접촉 활성화로 지칭되는 과정에서 F12a로의 혈장 인자 XII(F12)의 표면-의존적 활성화에 의해 개시된다. 접촉 활성화는 2-분자 복합체로서 순환하는 2가지 다른 단백질, 프레칼리크레인(prekallikrein) 및 고분자량 키니노겐(kininogen)을 수반한다. 종합하여, 이들 3가지 단백질, FXII, 프레칼리크레인 및 HK는 "칼리크레인-키닌 시스템"으로도 지칭되는 "접촉 활성화 경로"를 구성한다. 접촉 활성화 경로가 음으로 하전된 표면(또는 거대분자)으로의 F12의 결합에 의해 개시되는 경우, F12의 입체형태적 변화가 유도되어, 활성 F12(F12a)의 형성이 야기된다. F12a는 프레칼리크레인을 절단하여 활성 칼리크레인(α-칼리크레인)을 생성하며, 이는 차례로 F12를 상호 활성화시켜, 추가의 F12a를 생성한다. 그 다음, 활성 칼리크레인은 고 분자량 키니노겐을 분해하여 브래디키닌(bradykinin)을 유리시킨다. 또한, 접촉 활성화에 의해 생성되는 F12a는 인자 XI(F11)을 F11a로 활성화시켜, 일련의 단백질 분해 절단 사건을 촉발시키며, 이는 결국 트롬빈 생성 및 피브린 응괴 형성에 이른다.

[0008] 흥미롭게도, 접촉 시스템이 지혈에 필요하지 않은 것이 나타났다. 인간 및 다른 동물의 접촉 활성화 단백질 결

핍은 대부분 무증상이며, 동형접합성 F12 결핍은 임의의 질환 또는 장애와 관련이 없다. 그러나 F12a의 약리학적 저해 또는 F12 또는 고 분자량 키니노겐 유전자의 제거가 다양한 모델에서 실험으로 유도된 혈전증으로부터 마우스를 보호할 수 있음에 따라, 접촉 시스템은 혈전 질환에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 보인다.

[0009] 건강한 대상체에서, 응혈촉진력과 항응고 및 피브린 용해력 사이에 항상성 균형이 존재한다. 그러나 수많은 유전학적, 후천적 및 환경적 인자는 응혈을 위한 이러한 균형을 이상조절하여, 혈전증, 병적 혈전 형성, 생명을 위협하는 사건의 촉발을 유발할 수 있다. 예를 들어, 정맥 내의 혈전의 형성은 예를 들어, 심부 정맥 혈전증(DVT)을 야기할 수 있으며, 동맥 또는 심장 챔버에서의 혈전의 형성은 예를 들어, 심근 경색 또는 뇌졸중을 야기할 수 있다. 혈전은 형성 부위에서 혈류를 방해하거나, 분리되고 색전을 야기하여 원위 혈관을 차단할 수 있다(예를 들어, 폐색전증 또는 색전성 뇌졸중).

[0010] 병적 접촉 활성화 및 접촉 경로-매개의 혈전증을 야기할 수 있는 후천성/환경 인자에는 다양한 치과, 외과 및 내과 환경, 예를 들어, 심방 세동, 암 치료, 운동억제(immobilization), 중심 정맥 카테터, 이식물 및 체외 산소화가 포함된다. 이러한 내과 및 외과 환경의 결과로서, 조직 손상은 조직 인자를 방출시키고, 접촉 경로의 다양한 트리거, 예를 들어, DNA, RNA, 인산염, 콜라겐 및 라미닌을 노출시키며, 이는 접촉 경로를 활성화시켜 혈전증을 유발한다.

[0011] 응혈촉진력과 항응고 및 피브린 용해력 사이의 항상성 균형을 이상조절하는 유전 장애에는 유전성 혈관부종(HAE)이 있다. HAE는 드문 상염색체 우성 장애이며, 이는 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 재발성 부종과 종창을 유발하고, 환자의 3분의 1에서 비소양성 발진을 야기한다. 치료되지 않은 HAE 환자는 개월마다 평균 1 내지 2건의 혈관부종 발작을 경험하지만, 사건의 빈도 및 중증도는 상당히 달라질 수 있다. 부종 종창은 종종 흉하게 만들고, 장애를 입히며, 빈번한 입원을 야기하며, 환자는 때때로 질환-관련 불안을 치료하기 위하여 정신과 관리를 필요로 한다. 복부 발작은 중증 통증, 구역 및 구토를 야기할 수 있으며, 때때로 부적절한 수술을 야기한다. 추가로, 절반이 넘는 HAE 환자는 또한, 그들의 생애 동안 생명을 위협하는 후두부 부종을 경험하며, 이는 질식을 예방하기 위하여 응급 기관 절개술을 필요로 할 수 있다. HAE는 6,000 내지 10,000명의 미국의 다양한 인종 집단의 개체에 이환되는 것으로 추정되며, 환자에게 상당한 경제적 피해를 야기하며, 이는 년간 15,000 내지 30,000회의 병원 방문 및 20 내지 100일의 아픈 날의 원인이 된다.

[0012] HAE는 C1INH 단백질의 결핍을 야기하는 C1 억제제(C1INH, SERPING1) 유전자의 돌연변이로부터 야기된다. 250가지 초과의 상이한 C1INH 돌연변이가 HAE 임상적 표현을 야기하는 것으로 입증되었다. 이들 C1INH 돌연변이는 전형적으로 유전적으로 유전되지만, HAE 사례의 최대 25%는 C1INH의 신생 돌연변이로부터 야기된다. HAE I형은 비효율적으로 분비되는 절단되거나 미스폴딩된 단백질의 더 낮은 수준을 야기하는 C1INH 돌연변이에 의해 야기되며, HAE 사례의 대략 85%의 원인이 된다. HAE II형은 사례의 약 15%를 구성하며, 정상 수준의 기능이상 C1INH 단백질을 야기하는 C1INH의 활성 부위 근처의 돌연변이에 의해 야기된다. 또한, HAE III형, 드문 제3 형태인 질환은 응고 인자 XII(F12)(하게만 인자)의 기능-획득 돌연변이 때문에 발생한다.

[0013] C1 억제제는 세르핀 과의 세린 프로테아제 억제제이며, 보체 및 접촉 활성화 경로에서의 프로테아제의 주 억제제일 뿐만 아니라, 피브린 용해 프로테아제 플라스민의 부 억제제이다. 이들 혈장 단백질 분해 캐스케이드는 HAE 발작 중에 활성화되어, 혈관 투과성을 증가시키는 물질, 예를 들어, 브래디키닌(bradykinin)을 생성한다. 연구에 의해, 혈관을 확장시키는 염증 유발 신호전달 경로를 활성화시키며, 호중구의 주화성을 유도하는 브래디키닌 펩티드가 혈관 내피 세포 상의 브래디키닌 수용체로의 결합에 의해 HAE 발작에서 혈관 투과성을 증진시키는 주요 물질인 것이 나타났다.

[0014] 전형적으로, C1INH는 F12의 자가 활성화, 프레칼리크레인을 활성화시키는 F12a의 능력, 칼리크레인에 의한 고분자량 키니노겐의 활성화 및 칼리크레인에 의한 F12의 피드백 활성화를 억제한다. 결과적으로, C1INH 결핍 또는 F12 기능 획득을 야기하는 돌연변이는 과잉의 브래디키닌의 생성 및 HAE 혈관부종의 발생을 야기한다.

[0015] 현재, HAE는 재발 사건의 확률을 감소시키기 위하여 17α-알킬화 안드로겐으로 예방적으로 처치되거나, 급성 발작을 치료하기 위하여 질환-특이적 치료제로 처치될 수 있다. HAE가 있는 개체의 약 70%는 안드로겐으로 처치되거나, 처치되지 않은 채로 있고, 약 30%는 치료제를 받는다. 안드로겐은 그들이 유효하게 되는데 수일이 걸리기 때문에 급성 발작의 단기 치료에 적합하지 않으며, 그들은 유의미한 부작용을 가질 수 있고, 성장 및 발생에 불리하게 영향을 미칠 수 있다. 결과적으로, 안드로겐은 오직 장기간 예방을 위해서만 사용되며, 전형적으로 임부 또는 소아에게 투여되지 않는다. 추가로, 급성 발작을 치료하기 위해 사용되는 현재의 치료제는 주마다 수회 정맥내 투여해야 하거나, 약물 투여 및 이후의 병원에서의 환자 모니터링을 필요로 하는 부작용을 야기할 수 있어, 이에 의해, 질환을 장기간 관리하기 위한 그들의 주기적인 예방적 이용이 제한된다. 따라서, 임부 및 소

아를 포함하는 대부분의 환자에서 급성 혈관부종 발작을 치료하고 재발 발작을 예방적으로 관리하기 위한 안전하게, 효율적으로, 그리고 더욱 편리한 경로 및 요법에 의해 투여될 요법의 부재 하에, HAE를 앓고 있는 대상체를 위한 대체 치료법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서, 혈전 형성 위험이 있는 대상체, 예를 들어, 유전적, 후천적 또는 환경적 혈전 형성 위험을 갖는 대상체에서 혈전증을 억제하기 위한 조성물 및 방법이 해당 분야에 필요하다.

과제의 해결 수단

[0017] **요약**

[0018] 본 발명은 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자(Fletcher Factor)) 1(KLKB1) 유전자의 RNA 전사물, 인자 XII(F12) 유전자의 RNA 전사물, 또는 키니노겐(KNG1) 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 제공한다. 단순화하기 위해, 그리고 다르게 특정되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 용어 "접촉 활성화 경로 유전자"는 KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자를 지칭한다. 접촉 활성화 경로 유전자는 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간 내의 세포 내에 존재할 수 있다.

[0019] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2000 내지 2060과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2000 내지 2030과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2030 내지 2060과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2010 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2010 내지 2035와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2015 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2015 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2020 내지 2050과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2020 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 표 24에 제공된 SEQ ID NO: 9의 범위 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2018 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-67244의 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열(5' - UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC - 3')(SEQ ID NO: 25)과 3개 이하

의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 센스 가닥은 AD-67244의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2015 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2015 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2018 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 2018 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일 구현예에서, 제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제제의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 일 구현예에서, 제제는 리간드, 예를 들어, 센스 가닥의 3'-말단에 부착된 리간드를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이이다. 또 다른 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 19 내지 25개 뉴클레오티드 길이이다.

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 2의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0024] 일 양태에서, 본 발명은 키니노겐 1(KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 키니노겐 1(KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 표 15, 표 16, 표 19E 또는 표 19F 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0026] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0027] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공되는 이중 가닥 RNAi 제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0028] 일 양태에서, 본 발명은 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 2의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0029] 다른 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어

도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0030] 추가의 양태에서, 본 발명은 키니노겐 1(KNG1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0031] 특정 구현예에서, dsRNA는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, dsRNA는 센스 가닥 내에 4개 이하(즉, 4, 3, 2, 1 또는 0개)의 비변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, dsRNA는 안티센스 가닥 내에 4개 이하(즉, 4, 3, 2, 1 또는 0개)의 비변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 모두 내에 4개 이하(즉, 4, 3, 2, 1 또는 0개)의 비변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다.

[0032] 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오티드, 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금(locked) 뉴클레오티드, 잠금 해제(unlocked) 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된(constrained) 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로헥시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로헥세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체, 예를 들어, 비닐 포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0033] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 2'-O-메틸 및 2' 플루오로 변형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 특정 구현예에서, 본 발명의 임의의 것의 이중 가닥 RNAi 제제의 안티센스 가닥은 8개 이하의 2'-플루오로 변형, 7개 이하의 2'-플루오로 변형, 6개 이하의 2'-플루오로 변형, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형, 2개 이하의 2'-플루오로 변형, 1개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 1개 이하의 2'-플루오로 변형을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 임의의 것의 이중 가닥 RNAi 제제의 센스 가닥은 6개 이하의 2'-플루오로 변형, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형, 2개 이하의 2'-플루오로 변형, 1개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 1개 이하의 2'-플루오로 변형을 포함한다.

[0035] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 6 내지 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다.

[0036] 상보성 영역은 적어도 17개 뉴클레오티드 길이, 18개 뉴클레오티드 길이, 19개 뉴클레오티드 길이, 20개 뉴클레오티드 길이 또는 21개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

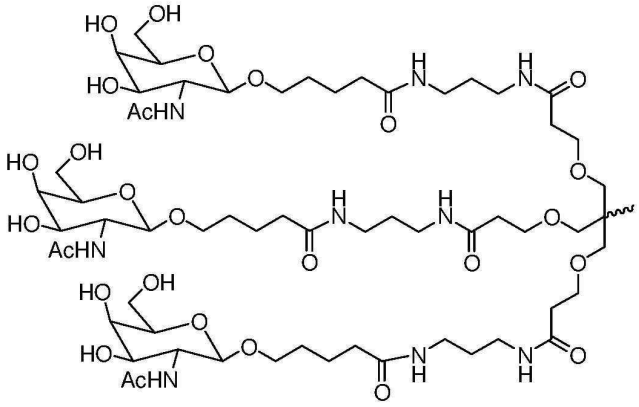
[0037] 특정 구현예에서, 상보성 영역은 19 내지 21개 뉴클레오티드 길이 또는 21 내지 23개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0038] 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제의 각 가닥은 30개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 적어도 15개 뉴클레오티드 길이이다.

[0039] 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함

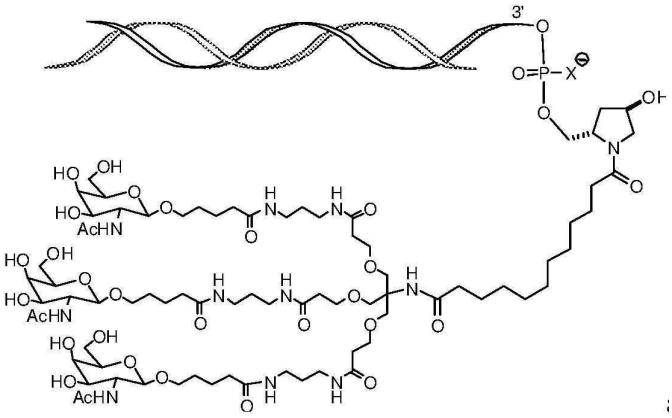
한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다.

[0040] 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 리간드를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 리간드는 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다. 특정 구현예에서, 리간드는 1가, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다. 특정 구현예에서, 리간드는



[0041] 이다.

[0042] 특정 구현예에서, dsRNA는 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0043] ;

[0044] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0045] 일 구현예에서, X는 O이다.

[0046] 일 구현예에서, 센스 및 안티센스 서열은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 서열 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0047] 일 구현예에서, 상보성 영역은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나로 이루어진다.

[0048] 일 구현예에서, F12의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-66170, AD-66173, AD-66176, AD-66125, AD-66172, AD-66167, AD-66165, AD-66168, AD-66163, AD-66116, AD-66126 및 AD-67244로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, F12의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-67244이다.

[0049] 일 구현예에서, KLKB1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-65077, AD-65170, AD-65103, AD-65083, AD-65087, AD-65149, AD-64652, AD-65162, AD-65153, AD-65084, AD-65099 및 AD-66948로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, KLKB1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-66948이다.

[0050] 일 구현예에서, KNG1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-66259, AD-66261, AD-66262, AD-66263, AD-6634 및 AD-67344로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, KNG1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-67344이다.

[0051] 일 양태에서, 본 발명은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다.

[0052] 일 양태에서, KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다.

[0053] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 KLKB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 F12 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 KNG1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0054] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 비완충 용액, 예를 들어, 염수 또는 물에서 투여되거나, 완충 용액, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는 완충 용액과 함께 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다.

[0055] 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 이중 가닥 RNAi 제제 및 지질 제형을 포함한다.

[0056] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서의 KLKB1 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 KLKB1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서의 F12 발현의 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 F12 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 F12 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0058] 추가의 양태에서, 본 발명은 세포에서의 KNG1 발현의 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 KNG1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0059] 일 구현예에서, 세포는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체 내에 존재한다.

[0060] 일 구현예에서, KLKB1 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.

[0061] 일 구현예에서, F12 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.

[0062] 일 구현예에서, KNG1 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.

[0063] 일 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0064] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KLKB1이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KNG1이다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0066] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KLKB1이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KNG1이다. 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이며, 당해 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가

로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이며, 당해 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0067] 일 구현예에서, 대상체로의 이중 가닥 RNAi의 투여는 브래디키닌 수준의 감소 또는 응고 인자 XII 활성의 감소를 야기한다.

[0068] 일 구현예에서, 장애는 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증, 유전성 혈관부종(HAE), 플레처 인자 결핍 또는 본태성 고혈압이다.

[0069] 특정 구현예에서, 적어도 하나의 증상은 혈관부종 발작 또는 혈전 형성이다.

[0070] 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0071] 일 구현예에서, 상기 방법은 항-KLKB1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0072] 일 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 브래디키닌 및/또는 응고 인자 XII 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 F12의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체에서 F12의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0074] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 KLKB1의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체에서 KLKB1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0075] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 KNG1의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 KNG1을 표적으로 하는 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 KNG1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0076] 일 양태에서, 본 발명은 혈전성향증을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0077] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈전성향증을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0078] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0079] 일 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0080] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0081] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0082] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈전 형성 위험이 있는 대상체에서의 혈전 형성의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명

의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈전 형성 위험이 있는 대상체에서 혈전의 형성을 억제하는 단계를 포함한다.

[0083] 일 구현예에서, 혈전 형성 위험이 있는 대상체는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는다.

[0084] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 혈전성향증이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 유전성 혈관부종(HAE)이다.

[0085] 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 플레처 인자 결핍 또는 본태성 고혈압이다.

[0086] 일 구현예에서, 혈전 형성 위험이 있는 대상체는 외과 환자; 내과 환자; 임신한 대상체; 산후 대상체; 이전에 혈전을 가졌던 대상체; 호르몬 대체 요법을 받고 있는 대상체; 장기간 동안 앉아 있는 대상체; 및 비만 대상체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 혈관부종 발작의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈관부종 발작을 예방하는 단계를 포함한다.

[0089] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0090] 도 1은 야생형 마우스에서 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 또는 3 mg/kg의 투여 후의 KLKB1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 2는 야생형 마우스의 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 투여 또는 단일의 3 mg/kg 투여, 또는 단일의 1 mg/kg 투여 또는 단일의 10 mg/kg 투여 후의 F12 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 3은 야생형 마우스에서 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 투여 후의 KNG1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 4A는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴(captopril)을 투여한 마우스의 혈중 에반스 블루(Evans blue) 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 4B는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 장 내의 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 4C는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 간 내의 KLKB1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 4D는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스에서의 장의 상대 투과성을 도시한 그래프이다.

도 5A는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 혈중 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 5B는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 장 내의 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 5C는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 간 내의 F12 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 5D는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244 및 캅토프릴을 투여한 마우스에서의 장의 상대 투과성을 도시한 그래프이다.

도 6A는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 혈중 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 6B는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 장 내의 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

도 6C는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 간 내의 KNG1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 6D는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344 및 캅토프릴을 투여한 마우스에서의 장의 상대 투과성을 도시한 그래프이다.

도 7은 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 표기된 이중 가닥 RNAi 제제의 변형된 뉴클레오티드 서열을 도시한 것이다. F는 2'-플루오로 뉴클레오티드 변형이며; OMe는 2'-O-메틸(2'-OMe) 뉴클레오티드 변형이며; s는 포스포로티오에이트 결합이다. 도면에는 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 2285 내지 2302가 개시되어 있다.

도 8은 F12 유전자를 표적으로 하는 표기된 이중 가닥 RNAi 제제의 변형된 뉴클레오티드 서열을 도시한 것이다. F는 2'-플루오로 뉴클레오티드 변형이며; OMe는 2'-O-메틸(2'-OMe) 뉴클레오티드 변형이며; s는 포스포로티오에이트 결합이다. 도면에는 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 2303 내지 2320이 개시되어 있다.

도 9는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 표기된 이중 가닥 RNAi 제제의 변형된 뉴클레오티드 서열을 도시한 것이다. F는 2'-플루오로 뉴클레오티드 변형이며; OMe는 2'-O-메틸(2'-OMe) 뉴클레오티드 변형이며; s는 포스포로티오에이트 결합이다. 도면에는 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 2321 내지 2332가 개시되어 있다.

도 10a는 투여 후 7일에, C1-INH를 표적으로 하는 단일의 10 mg/kg 용량의 dsRNA 제제와 병용하여 단일의 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244를 투여한 마우스의 귀에서의 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다. 오차 막대 = 표준 편차.

도 10b는 투여 후 7일에, C1-INH를 표적으로 하는 단일의 10 mg/kg 용량의 dsRNA 제제와 병용하여 AD-67244의 단일의 피하 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 3 mg/kg 투여 후의 용량-의존적 F12 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.

도 11은 단일의 3 mg/kg, 1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244를 피하 투여한 암컷 사이노몰거스(*cynomolgus*) 원숭이의 혈장에서의 F12 단백질 억제를 도시한 그래프이다. 나타낸 혈장 F12 수준은 평균의 투여-전 기준선 F12 단백질 수준으로 정규화된 상대적 F12 단백질 수준이다. 오차 막대 = 표준 편차.

도 12는 단일의 0.5 mg/kg의 용량의 AD-67244 또는 AD-74841을 투여한 야생형 마우스의 혈장에서의 F12 단백질 억제를 도시한 그래프이다.

도 13은 표기된 제제의 생체내 효능에 대한 5'-말단 변형의 효과를 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0091] **상세한 설명**

[0092] 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자(즉, 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1) 유전자, "인자 XII(하게만 인자)(F12) 유전자 또는 키니노겐 1(KNG1) 유전자)의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 야기하는 iRNA 조성물을 제공한다. 상기 유전자는 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간 내의 세포 내에 존재할 수 있다. 이들 iRNA의 이용은 포유동물에서 상응하는 유전자(KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 mRNA의 표적화된 절단을 가능하게 한다.

[0093] 본 발명의 RNAi 제제는 다른 포유동물 종의 KLKB1 오솔로그(otholog)에서 보존된 유전자의 부분을 포함하는 인간 KLKB1 유전자 내의 단백질-코딩 및 3' UTR 영역을 표적으로 하도록 설계된다. 이론에 의해 제한하려는 의도 없이, 이들 RNAi 제제에서 전술한 특성 및 특정 표적 부위 및/또는 특정 변형의 조합 또는 하위-조합이 본 발명의 RNAi 제제에 개선된 효능, 안정성, 효력, 내구성 및 안전성을 부여하는 것으로 여겨진다.

[0094] 본 발명의 iRNA는 약 30개 뉴클레이티드 이하의 길이, 예를 들어, 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내

지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함할 수 있으며, 이 영역은 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다.

[0095] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 적어도 19개의 인접 뉴클레오티드의 영역을 갖는 더 긴 길이, 예를 들어, 최대 66개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 36 내지 66개, 26 내지 36개, 25 내지 36개, 31 내지 60개, 22 내지 43개, 27 내지 53개의 뉴클레오티드 길이를 포함할 수 있는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함한다. 더 긴 길이의 안티센스 가닥을 갖는 이들 iRNA는 바람직하게는 20 내지 60개 뉴클레오티드 길이의 제 2 RNA 가닥(센스 가닥)을 포함하며, 센스 및 안티센스 가닥은 18 내지 30개의 인접 뉴클레오티드의 듀플렉스를 형성한다.

[0096] 시험관내 및 생체내 분석을 사용하여, 본 발명자들은 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA가 RNAi를 강력하게 매개하여, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 발현의 유의미한 억제를 야기할 수 있음을 입증하였다. 또한, 본 발명자들은 본 발명의 RNAi 제제가 세포질 및 리소좀에서 특별히 안정한 것을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, 혈전성향증, HAE를 갖는 대상체를 치료하는데 유용하고, 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체 또는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는데 유용하다.

[0097] 따라서, 본 발명은 또한 접촉 활성화 경로 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 야기하는 iRNA 조성물을 사용하여, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0098] 매우 낮은 투여량의 본 발명의 iRNA는 특히 RNA 간섭(RNAi)을 특이적으로 그리고 효율적으로 매개하여, 상응하는 유전자(접촉 활성화 경로 유전자)의 발현의 유의미한 억제를 야기할 수 있다.

[0099] 하기의 상세한 설명에는 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 이용 방법, 및 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현의 억제 및/또는 감소로 이익을 얻을 질환 및 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법이 개시된다.

[0100] **I. 정의**

[0101] 본 발명이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정의 용어를 정의한다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용되는 경우에는 항상 인용되는 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다는 것에 주목해야 한다.

[0102] 본 명세서에서 관사 "하나"(a, an)는 하나 또는 하나를 초과하는(즉, 적어도 하나의) 상기 관사의 문법적 대상을 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들면, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 하나를 초과하는 요소, 예컨대 복수의 요소를 의미한다.

[0103] 용어 "포함하는"은 본 명세서에서, 어구 "포함하지만, 이들에 한정되지 않는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 어구와 상호교환 가능하게 사용된다.

[0104] 용어 "또는"은 본 명세서에서, 문맥상 명확하게 달리 언급되지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 용어와 상호교환 가능하게 사용된다.

[0105] 수 또는 일련의 수 이전의 용어 "적어도"는 문맥으로부터 명백한 바와 같이 용어 "적어도"에 인접한 수 및 논리적으로 포함될 수 있는 모든 이후의 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내의 뉴클레오티드의 수는 정수여야 한다. 예를 들어, "21개 뉴클레오티드 핵산 분자의 적어도 18개 뉴클레오티드"는 18, 19, 20 또는 21개의 뉴클레오티드가 표기된 특성을 갖는 것을 의미한다. 적어도가 일련의 수 또는 범위 전에 존재하는 경우, "적어도"가 일련의 수 또는 범위 내의 수를 각각 수식할 수 있는 것이 이해된다.

[0106] 본 명세서에 사용되는 범위는 상한 및 하한 둘 모두를 포함한다.

[0107] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "프레칼리크레인" 및 "KLKB1"과 상호교환 가능하게 사용되는 "칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1"은 칼리크레인의 효소원 형태, 프레칼리크레인을 인코딩하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. 혈장 프레칼리크레인은 F12a에 의해 혈장 칼리크레인(활성 칼리크레인으로도 지칭)으로 전환되고, 단백질 가수분해에 의해 고 분자량 키니노겐으로부터 브래디키닌을 방출하고, F12를 활성화시킨다. 브래디키닌은 혈관 투과성을 증진시키는 펩티드이며, HAE 환자에서 상승된 수준으로 존재한다. KLKB1 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:78191797(RefSeq 수탁 번호 NM_000892.3; SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 2)에서 찾을 수 있다. 인간 KLKB1 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544436072(RefSeq 수탁 번호 XM_005556482, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 8); GI:380802470(RefSeq 수탁 번호 JU329355, 레서스 원숭이(rhesus monkey)); GI:236465804(RefSeq 수탁 번호 NM_008455, 마우스; SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 4); GI:162138904(RefSeq 수탁 번호 NM_012725, 랫트; SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 6)에서 찾을 수 있다.

[0108] KLKB1 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.

[0109] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "응고 인자 XII", "FXII", "F12", "활성 F12" 및 "F12a"와 상호교환 가능하게 사용되는 "인자 XII(하게만 인자)"는 F12a의 효소원 형태를 인코딩하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. F12는 프레칼리크레인을 절단하여 칼리크레인을 형성하는 세린 프로테아제(또는 세린 엔도펩티다제) 부류의 효소(EC 3.4.21.38)이며, 칼리크레인은 이후에 고 분자량 키니노겐으로부터 브래디키닌을 방출시키고, F12을 활성화시킨다. F12 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:145275212(RefSeq 수탁 번호 NM_000505; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10)에서 찾을 수 있다. 인간 F12 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544441267(RefSeq 수탁 번호 XM_005558647, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 12); GI:805299477(RefSeq 수탁 번호 NM_021489, 마우스; SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 14); GI:62078740(RefSeq 수탁 번호 NM_001014006, 랫트; SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 16)에서 찾을 수 있다.

[0110] F12 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.

[0111] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "피츠제럴드 인자", "윌리엄즈-피츠제럴드-플라우제악 인자", "고 분자량 키니노겐"("HMWK" 또는 "HK"), "저 분자량 키니노겐"("LMWK") 및 "KNG1"과 상호교환 가능하게 사용되는 "키니노겐 1"은 대안적으로 스플라이싱되어 HMWK 및 LMWK를 생성하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. 활성 칼리크레인에 의한 HMWK의 절단에 의해 브래디키닌이 방출된다. KNG1 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:262050545(RefSeq 수탁 번호 NM_001166451; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18)에서 찾을 수 있다. 인간 KNG1 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544410550(RefSeq 수탁 번호 XM_005545463, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 19 및 SEQ ID NO: 20); GI:156231028(RefSeq 수탁 번호 NM_001102409, 마우스; SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 22); GI:80861400(RefSeq 수탁 번호 NM_012696, 랫트; SEQ ID NO: 23 및 SEQ ID NO: 23)에서 찾을 수 있다.

[0112] KNG1 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.

[0113] 단순화하기 위해, 본 명세서에 사용되는 "접촉 활성화 경로 유전자"는 다르게 특정되지 않는 한 KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자를 지칭한다.

[0114] 본 명세서에 사용되는 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공 산물인 mRNA를 포함하는, 접촉 활성화 경로 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 인접 부분을 지칭한다. 일 구현예에서, 서열의 표적 부분은 접촉 활성화 경로 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 부분에서 또는 그 근처에서 iRNA-유도 절단을 위한 기질로서 작용하기에 적어도 충분한 길이일 것이다. 일 구현예에서, 표적 서열은 접촉 활성화 경로 유전자의 단백질 코딩 영역 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 접촉 활성화 경로 유전자의 3' UTR 내에 존재한다.

[0115] 표적 서열은 약 9 내지 36개 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15 내지 30개 뉴클레오티드, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26

개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 30개 뉴클레오티드 길이이다. 다른 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 25개 뉴클레오티드 길이이다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 23개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 약 21 내지 약 23개 뉴클레오티드 길이이다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0116] 본 명세서에 사용되는 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오티드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열로 기술되는 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0117] "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 각각 일반적으로, 염기로서 각각 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 포함하는 뉴클레오티드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"가 또한, 하기에서 추가로 상술된 바와 같은 변형된 뉴클레오티드, 또는 대용 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대 표 2 참조). 숙련자는, 이러한 대체 모이어티를 가지는 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 염기 쌍형성 특성을 실질적으로 변경하지 않고, 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 다른 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 예를 들면, 제한 없이, 그의 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오티드는, 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오티드와 염기 쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA의 뉴클레오티드 서열에서, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오티드는, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오티드로 대체될 수 있다. 다른 예에서, 올리고뉴클레오티드의 임의 위치의 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 워블(Wobble) 염기 쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은, 본 발명에서 특징으로 하는 조성물 및 방법에 적합하다.

[0118] 본 명세서에 상호교환 가능하게 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi 제제", "iRNA 제제", "RNA 간섭제"는 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하고, RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 제제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 과정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 유도한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내의 세포에서 KLKB1 유전자의 발현을 조절하고, 예컨대, 억제한다.

[0119] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예컨대, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 표적 mRNA 서열, F12 표적 mRNA 서열 또는 KNG1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 유도하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입되는 긴 이중 가닥 RNA가 다이서(Dicer)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다(문헌[Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개 염기의 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개의 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 그 후, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되며, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 표적 유전자, 즉, 접촉 활성화 경로 유전자의 침묵화를 야기하도록 RISC 복합체의 형성을 촉진시키는, 세포 내에 생성되는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한 전술한 RNAi를 지칭하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.

[0120] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 표적 mRNA의 억제를 위해, 세포 또는 유기체 내로 도입되는 단일-가닥 siRNA일 수 있다. 단일-가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제, 아르고노트(Argonaute) 2에 결합하며, 이는 이어서 표적 mRNA를 절단한다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15 내지 30개의 뉴클레오티드이며, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허 제8,101,348호 및 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894]에 기재되어 있으며, 그 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에 기술되는 임의의 안티센스 뉴클레오티드 서열은 본 명세서에 기술된 바와 같거나, 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-

894]에 기술된 방법에 의해 화학적으로 변형된 바와 같은 단일-가닥 siRNA로서 사용될 수 있다.

[0121] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물, 용도 및 방법에서 사용하기 위한 "iRNA"는 이중 가닥 RNA이며, 본 명세서에서 "이중 가닥 RNAi 제제", "이중 가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 제제", 또는 "dsRNA"로 지칭된다. 용어 "dsRNA"는 표적 RNA, 즉, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자에 있어서, "센스" 및 "안티센스" 배향을 가지는 것으로 지칭되는 2개의 역평행(anti-parallel)의 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 가지는 리보핵산 분자의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이중 가닥 RNA(dsRNA)는 본 명세서에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사 후 유전자-침묵화 메커니즘을 통해 표적 RNA, 예컨대, mRNA의 분해를 촉발시킨다.

[0122] 일반적으로, dsRNA 분자의 각각의 가닥의 대부분의 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드이나, 본 명세서에 상세히 설명된 바와 같이, 각각의 가닥 또는 둘 모두의 가닥은 또한, 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "RNAi 제제"는 화학적 변형을 가지는 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있으며; RNAi 제제는 다수의 뉴클레오티드에 상당한 변형을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 독립적으로, 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오티드간 결합 및/또는 변형된 핵염기를 가지는 뉴클레오티드를 지칭한다. 따라서, 변형된 뉴클레오티드란 용어는 예컨대, 뉴클레오시드간 결합, 당 모이어티 또는 핵염기로의 작용기 또는 원자의 치환, 부가 또는 제거를 포함한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 변형은 본 명세서에 개시되거나 또는 해당 분야에 공지된 모든 유형의 변형을 포함한다. siRNA 유형 분자에 사용되는 바와 같은 이러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위하여 "RNAi 제제"에 의해 포함된다.

[0123] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통해, 원하는 표적 RNA의 특이적인 분해를 가능하게 하는 임의의 길이의 것일 수 있으며, 약 9 내지 36개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 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 36개 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개의 염기 쌍 길이의 범위일 수 있다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0124] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 더 큰 하나의 RNA 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 또는 이들은 개별 RNA 분자일 수 있다. 2개의 가닥이 더 큰 하나의 분자의 일부이고, 따라서, 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속(non-interrupted) 사슬에 의해 연결되어 듀플렉스 구조를 형성하는 경우, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 23개 또는 그 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0125] dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 개별 RNA 분자에 의해 포함되는 경우, 이들 분자는 반드시 공유 결합될 필요는 없으나, 공유 결합될 수 있다. 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속 사슬 이외의 수단에 의해 공유 결합되어 듀플렉스 구조를 형성하는 경우, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 또는 상이한 수의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 염기 쌍의 최대 개수는, dsRNA의 가장 짧은 가닥에서, 듀플렉스 내에 존재하는 임의의 오버행을 제한 뉴클레오티드의 개수이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행을 포함할 수 있다.

[0126] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 표적 mRNA 서열, F12 표적 mRNA 서열 또는 KNG1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 24 내지 30개 뉴클레오티드의 dsRNA이다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서로 공지된 III형 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(문헌[Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개 염기 쌍의 짧

은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 이어서, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]).

[0127] 본 명세서에 사용되는 용어 "뉴클레오티드 오버행"은 iRNA, 예컨대, dsRNA의 듀플렉스 구조로부터 돌출된 적어도 하나의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 하나의 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어서 연장되거나, 또는 그 반대의 경우, 뉴클레오티드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오티드의 오버행을 포함할 수 있으며; 대안적으로, 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오티드, 적어도 3개의 뉴클레오티드, 적어도 4개의 뉴클레오티드, 적어도 5개의 뉴클레오티드 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오티드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 양말단에 존재할 수 있다.

[0128] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서, 1 내지 10개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서, 1 내지 10개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행 내의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0129] 특정 구현예에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두 상의 오버행은 10개 초과의 연장된 길이의 뉴클레오티드, 예를 들어, 1 내지 30개의 뉴클레오티드, 2 내지 30개의 뉴클레오티드, 10 내지 30개의 뉴클레오티드 또는 10 내지 15개 길이의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 오버행 내의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다. 특정 구현예에서, 오버행은 오버행이 생리학적 조건하에서 안정한 헤어핀 구조를 형성할 수 있도록 자가-상보성 부분을 포함한다.

[0130] "블런트" 또는 "블런트 말단"은 이중 가닥 RNAi 제제의 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드가 존재하지 않는, 즉, 뉴클레오티드 오버행이 존재하지 않는 것을 의미한다. "블런트 말단" RNAi 제제는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥인, 즉, 분자의 어느 하나의 말단에도 뉴클레오티드 오버행이 존재하지 않는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 제제는 하나의 말단에 뉴클레오티드 오버행을 가지는 RNAi 제제(즉, 하나의 오버행 및 하나의 블런트 말단을 가지는 제제) 또는 양말단에 뉴클레오티드 오버행을 가지는 RNAi 제제를 포함한다.

[0131] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드(guide) 가닥"은 표적 서열, 예를 들어, KLKB1 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA, 예컨대, dsRNA의 가닥을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "상보성 영역"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 서열, 예를 들면 표적 서열, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자 뉴클레오티드 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않는 경우, 미스매치는 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로, 대부분의 용인되는 미스매치는 말단 영역, 예컨대 iRNA의 5'- 및/또는 3'-말단의 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오티드 내에 존재한다. 일 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 안티센스 가닥에 뉴클레오티드 미스매치를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는 센스 가닥에 뉴클레오티드 미스매치를 포함한다. 일 구현예에서, 뉴클레오티드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단으로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오티드 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 뉴클레오티드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단 뉴클레오티드 내에 존재한다.

[0132] 본 명세서에 사용되는 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저(passenger) 가닥"은 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.

[0133] 본 명세서에 사용되는 용어 "절단 영역"은 절단 부위에 바로 인접한 위치의 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 발생하는 표적 상의 부위이다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에

바로 인접한 위치에, 3개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 위치에, 2개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 10 및 11에 의해 결합된 부위에 존재하며, 절단 영역은 뉴클레오티드 11, 12 및 13을 포함한다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상보적"은, 달리 언급되지 않는 한, 숙련자에 의해 이해될 바와 같이, 제1 뉴클레오티드 서열을 제2 뉴클레오티드 서열과 관련하여 기술하는데 사용되는 경우, 소정의 조건하에서, 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 혼성화되어, 듀플렉스 구조를 형성하는 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어, 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서, 엄격한 조건은 12 내지 16시간 동안 50℃ 또는 70℃에서 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA 후, 세척을 포함할 수 있다(예컨대 문헌["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al*. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press] 참조). 기타 조건, 예를 들어, 유기체 내에서 접할 수 있는 생리학적 연관 조건이 적용될 수 있다. 숙련자는, 혼성화된 뉴클레오티드의 궁극적인 용도에 따라, 2개의 서열의 상보성 시험에 가장 적절한 조건 군을 결정할 수 있을 것이다.

[0135] iRNA, 예컨대 본 명세서에서 기술되는 바와 같은 dsRNA 내의 상보적 서열은, 하나의 또는 둘 모두의 뉴클레오티드 서열의 전체 길이에 걸쳐, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 염기 쌍 형성을 포함한다. 이러한 서열은 본 명세서에서 서로와 관련하여 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본 명세서에서 제2 서열과 관련하여, "실질적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 2개의 서열은 이들의 궁극적인 용도, 예를 들어, RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 가장 적합한 조건하에서, 혼성화 능력을 보유하면서, 혼성화시, 최대 30개의 염기 쌍의 듀플렉스에 대해, 하나 이상, 그러나 통상 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치 염기 쌍을 형성할 수 있다. 그러나 2개의 올리고뉴클레오티드가, 혼성화시, 하나 이상의 단일 가닥 오버행을 형성하도록 설계되는 경우, 이러한 오버행은 상보성 결정과 관련하여 미스매치로 간주하지 않아야 한다. 예를 들면, 21개의 뉴클레오티드 길이의 하나의 올리고뉴클레오티드 및 23개의 뉴클레오티드 길이의 또 다른 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 더 긴 올리고뉴클레오티드가, 더 짧은 올리고뉴클레오티드에 완전히 상보적인 21개의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 dsRNA는 여전히, 본 명세서에서 기술되는 목적을 위해, "완전히 상보적인" 것으로 언급할 수 있다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 "상보적인" 서열은, 그들의 혼성화 능력과 관련된 상기 필요조건이 충족되는 한, 비-천연 및 변형된 뉴클레오티드로부터 형성된 염기 쌍 및/또는 비-왓슨-크릭 염기 쌍으로부터 전적으로 형성될 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍에는 G:U 워블 또는 후그스타인 염기 쌍형성이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0137] 본 명세서의 용어 "상보적인", "완전하게 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은, 그의 사용 문맥상 이해될 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 제제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이에 일치하는 염기와 관련하여 사용될 수 있다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오티드는 관심 대상의 mRNA(예컨대, 접촉 활성화 경로 유전자를 인코딩하는 mRNA)의 인접 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들면, 서열이 KLKB1 유전자를 인코딩하는 mRNA의 비-단속 부분에 실질적으로 상보적이라면, 폴리뉴클레오티드는 KLKB1 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0139] 따라서, 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오티드 및 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 접촉 활성화 경로 유전자 서열과 완전히 상보적이다.

[0140] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 KLKB1 서열에 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 KLKB1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐, SEQ ID NO: 1 및 2 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열 또는 SEQ ID NO: 1 및 2 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0141] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 KLKB1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐, 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느

하나 또는 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0142] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로, 표적 KLKB1 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오티드와 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐, 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나 또는 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 F12 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 F12 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID No: 9 또는 10의 뉴클레오티드 서열의 동등한 영역 또는 SEQ ID No: 9 또는 10의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0144] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥 폴리뉴클레오티드는 표적 F12 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 또는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0145] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로 표적 F12 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오티드와 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 또는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0146] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오티드 및 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 KNG1 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오티드 및/또는 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 KNG1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID No: 17 또는 18의 뉴클레오티드 서열의 동등한 영역 또는 SEQ ID No: 17 또는 18의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0147] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥 폴리뉴클레오티드는 표적 KNG 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 15 또는 16 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0148] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로 표적 KNG1 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오티드에 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 15 또는 표 16의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 또는 표 15 또는 표 16의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0149] 일반적으로, 각각의 가닥의 뉴클레오티드 대부분은 리보뉴클레오티드이나, 본 명세서에서 상세히 기술되는 바와 같이, 각각의 가닥 또는 양쪽 가닥은 또한, 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예컨대 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, "iRNA"는 화학적으로 변형된 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 본 명세서에 개시되거나 또는 해당 분야에 공지된 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다.

iRNA 분자에서 사용되는 이러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적상 "iRNA"에 포함된다.

[0150] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용하기 위한 제제는, 안티센스 억제 메커니즘을 통해, 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드는, mRNA와 염기 쌍을 이루고, 번역 기구(translation machinery)를 물리적으로 방해하여, 화학량론적 방식으로 번역을 억제할 수 있다. 문헌[Dias, N. et al., (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355]을 참조한다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이일 수 있으며, 표적 서열에 상보적인 서열을 가진다. 예를 들면, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는, 본 명세서에서 기술되는 안티센스 서열 중 임의의 것 유래의 적어도 약 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접 뉴클레오티드인 서열을 포함할 수 있다.

[0151] 본 명세서에 사용된 "대상체"는 영장류(예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어, 원숭이 및 침팬지), 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개, 랫트, 마우스, 말 및 고래)를 포함하는 포유동물 또는 조류(예컨대, 오리 또는 거위)와 같은 동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 유전자 발현, F12 유전자 발현 및/또는 KNG1 유전자 발현) 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증에 대하여 치료되거나 평가되는 인간; 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증에 대한 위험이 있는 인간; 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증을 갖는 인간; 및/또는 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증에 대하여 치료 중인 인간이다.

[0152] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 유전자 발현, F12 유전자 발현 및/또는 KNG1 유전자 발현) 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질 생성(즉, KLKB1 단백질 생성, F12 단백질 생성 및/또는 KNG1 단백질 생성)과 관련된 하나 이상의 증상, 예를 들어, 혈전성향증, 예를 들어, 혈전의 형성, 상승된 브래디키닌의 존재, 유전성 혈관부종(HAE), 예를 들어, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 또는 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종, 혈관부종 발작, 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 부종 종창, 전구증; 후두부 종창; 비소양성 발진; 구역; 구토; 복통의 완화 또는 개선을 포함하나 이에 한정되지 않는 유리한 또는 원하는 결과를 지칭한다. 또한, "치료"는 치료의 부재 하에 예상되는 생존에 비한 생존의 연장을 의미할 수 있다.

[0153] 대상체에서의 접촉 활성화 경로 유전자 발현 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질 생성의 수준 또는 질환 마커 또는 증상의 맥락에서 용어 "더 낮은"은 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 지칭한다. 감소는 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 그 이상일 수 있으며, 바람직하게는 이러한 장애가 없는 개체에 대하여 정상의 범위 내인 것으로 허용되는 수준으로 떨어진다.

[0154] 본 명세서에 사용되는 "예방" 또는 "예방하는"은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질의 생성의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 그의 병증과 관련하여 사용되는 경우, 대상체가 이러한 질환, 장애 또는 병증과 관련된 증상이 발생할 확률의 감소 또는 이러한 질환, 장애 또는 병증과 관련된 증상, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 증상, 예를 들어, 정맥 혈전의 형성, 동맥 혈전, 심장 챔버 혈전, 혈전색전증, 상승된 브래디키닌의 존재, 혈관부종 발작, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종; 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 부종 종창, 전구증; 후두부 종창; 비소양성 발진; 구역; 구토; 복통의 빈도 및/또는 기간의 감소를 말한다. 질환, 장애 또는 병증의 발생 실패, 또는 이러한 질환, 장애 또는 병증과 관련된 증상의 발생의 감소(예를 들어, 상기 질환 또는 장애에 대하여 임상적으로 허용되는 척도에서 적어도 약 10%) 또는 지연된(예를 들어, 수일, 수주, 수개월 또는 수년) 증상의 발현이 효율적인 예방으로 여겨진다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 용어 "접촉 활성화 경로-관련 질환"은 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 유전자 발현, F12 유전자 발현 및/또는 KNG1 유전자 발현) 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질 생성(즉, KLKB1 단백질 생성, F12 단백질 생성 및/또는 KNG1 단백질 생성)에 의해 야기되거나 그와 관련된 질환 또는 장애이다. 용어 "접촉 활성화 경로-관련 질환"은 접촉 활성화 경로 유전자 발현 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질 활성의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증을 포함한다. 접촉 활성화 경로-관련 질환은 유전성 장애 또는 후천성 장애일 수 있다.

[0156] 접촉 활성화 경로-관련 질환의 비제한적인 예에는 예를 들어, 혈전성향증, 유전성 혈관부종(HAE)(예를 들어, I

형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 또는 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종), 플레처 인자 결핍으로도 알려져 있는 프레칼리크레인 결핍(유전성 또는 후천성), 악성 본태성 고혈압, 고혈압, 말기 신장 질환이 포함된다.

[0157] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 혈전성향증이다. "과응고성" 또는 "혈전유발 상태"로도 지칭되는 본 명세서에 사용되는 용어 "혈전성향증"은 혈전증의 위험 및 혈전의 발생을 증가시키는 혈액 응고의 비정상과 관련된 임의의 질환 또는 장애이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "혈전증"은 순환계의 일부에서의 혈액의 국소 응집 또는 응고 과정("혈전" 또는 "혈괴"의 형성)을 지칭한다. 혈전성향증은 유전성, 후천성 또는 환경 조건에서의 결과일 수 있다. 예시적인 유전성 혈전성향증에는 유전성 항트롬빈 결핍, 유전성 단백질 C 결핍, 유전성 단백질 S 결핍, 유전성 인자 V 레이던(Leiden) 혈전성향증 및 프로트롬빈(인자 II) G20210A가 포함된다. 예시적인 후천성 혈전성향증에는 항인지질 증후군이 포함된다. 후천성/환경적으로 획득된 혈전성향증은 예를 들어, 외상, 골절, 수술, 예를 들어, 정형외과 수술, 종양 수술, 경구 피임약 사용, 호르몬 대체 요법, 임신, 산욕, 과응고성, 이전의 혈전, 연령, 운동억제(예를 들어, 3일 초과의 침상 안정), 장기적인 여행, 대사 증후군 및 대기 오염의 결과일 수 있다(예를 들어, 문헌[Previtali, et al. (2011) Blood Transfus 9:120] 참조). 따라서, "혈전 형성의 위험이 있는 대상체"는 외과 환자(예를 들어, 일반 수술, 치과 수술, 정형외과 수술(예를 들어, 무릎 또는 엉덩이 교체 수술), 외상 수술, 종양 수술); 내과 환자(예를 들어, 운동억제 질환을 갖는 대상체, 예를 들어, 3일 초과의 침상 안정을 갖는 대상체 및/또는 장기간 정맥내 카테터의 이용을 갖는 대상체; 심방 세동을 갖는 대상체; 노인 대상체; 신장 손상을 갖는 대상체; 인공 심장 판막을 갖는 대상체; 심부전을 갖는 대상체; 암을 갖는 대상체); 임신한 대상체; 산후 대상체; 이저에 혈전을 가졌던 대상체; 호르몬 대체 요법을 받고 있는 대상체; 예를 들어, 비행기 또는 자동차에서 장기간 동안 앉아 있는 대상체; 및 비만 대상체를 포함한다.

[0158] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 유전성 혈관부종(HAE)이다. 용어 "HAE"와 상호교환 가능하게 사용되는 본 명세서에 사용되는 "유전성 혈관부종"은 환자에서 재발성 부종 종창을 야기하는 C1 억제제(C1INH), SERPING1) 유전자 또는 응고 인자 XII(F12) 유전자의 돌연변이에 의해 야기되는 상염색체 우성 장애를 지칭한다. HAE의 전형적인 증상은 팔, 다리, 손, 발, 얼굴, 혀 및 후두부, 복부, 몸통, 생식기의 중증 종창, 구역, 구토, 복통 및 비소양성 발진을 포함한다. 상승된 수준의 브래디키닌 펩티드가 HAE 발작 또는 사건 동안 관찰된다.

[0159] 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 프레칼리크레인 결핍이다.

[0160] 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 악성 본태성 고혈압이다.

[0161] 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 고혈압이다.

[0162] 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 말기 신장 질환이다.

[0163] 본 명세서에 사용되는 "치료적 유효량"은 HAE 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 가지는 대상체를 치료하기 위하여 환자에게 투여되는 경우, (예컨대, 기존 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선시키거나, 유지시킴으로써) 질환의 치료를 야기하는데 충분한, RNAi 제제의 양을 포함하는 의도이다. "치료적 유효량"은 RNAi 제제, 제제의 투여 방법, 질환 및 그 중증도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 접촉 활성화 경로 유전자 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 단계, 존재한다면 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0164] 본 명세서에 사용되는 "예방적 유효량"은 접촉 활성화 경로-관련 질환의 증상을 아직 경험하거나 그를 나타내지 않지만, 이환되기 쉬울 수 있거나 위험이 있는 대상체에게 투여되는 경우, 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하거나 개선하는데 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 의도이다. 질환의 개선은 질환의 과정을 늦추거나 이후 발생하는 질환의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 RNAi 제제, 제제의 투여 방법, 질환의 위험 정도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 존재한다면 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0165] "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 또한, 임의의 치료에 적용될 수 있는 합당한 이익/위험비로 몇몇의 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 RNAi 제제는 이러한 치료에 적용될 수 있는 합당한 이익/위험비를 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0166] 본 명세서에 사용되는 용어 "시료"는 대상체로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직뿐 아니라, 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직의 집합을 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 뇌척수액, 안 유체, 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 시료는 조직, 기관 또는 국소화된 영역 유래의 시료를

포함할 수 있다. 예를 들면, 시료는 특정 기관, 기관의 부분 또는 이러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 시료는 간(예컨대, 전체 간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포), 망막 또는 망막의 부분(예를 들어, 망막 색소 상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 부분(예를 들어, 심실 또는 맥락얼기), 또는 췌장 또는 췌장의 특정 세포 또는 부분으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 수득되는 뇌척수액을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 유래된 간 조직(또는 그의 하위성분) 또는 망막 조직(또는 그의 하위성분)을 지칭한다.

[0167] **II. 본 발명의 iRNA**

[0168] 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현을 억제하는 iRNA를 제공한다. 일 구현예에서, iRNA 제제에는, 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 유전성 혈관부종을 갖거나, 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 혈관부종 발작이 발생할 위험이 있는 인간 내의 세포에서 접촉 활성화 경로 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 분자가 포함된다. dsRNA는, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현시 형성되는 mRNA의 적어도 일부에 상보성인 상보성 영역을 가지는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 약 30개 이하의 뉴클레오티드 길이(예컨대 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19 또는 18개 이하의 뉴클레오티드 길이)이다. 접촉 활성화 경로 유전자를 발현하는 세포와의 접촉시, iRNA는, 예를 들면, PCR 또는 분지형 DNA(bDNA)-기반 방법에 의해, 또는 예를 들어, 웨스턴 블로팅 또는 유세포 기법을 이용한 면역형광 분석에 의한 단백질-기반 방법에 의해 분석되는 바와 같이, 접촉 활성화 경로 유전자(예를 들어, 인간, 영장류, 비-영장류 또는 조류 접촉 활성화 경로 유전자)의 발현을 적어도 약 10% 억제한다.

[0169] dsRNA는, 상보적이며, dsRNA가 사용될 조건하에서 혼성화하여, 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은, 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현 동안 형성되는 mRNA의 서열로부터 유래할 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은, 적절한 조건하에서, 조합되는 경우, 2개의 가닥이 혼성화하여, 듀플렉스 구조를 형성하도록, 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함한다. 본 명세서의 기타 부분에서 기술되고, 해당 분야에 공지된 바와 같이, dsRNA의 상보적 서열은 또한, 개별 올리고뉴클레오티드 상에 존재하는 것과 대조적으로, 단일 핵산 분자의 자가-상보성 영역으로서 포함될 수 있다.

[0170] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예컨대 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 22개의 염기 쌍 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0171] 유사하게, 표적 서열에 상보적인 영역은 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 예컨대 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 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0172] 일부 구현예에서, dsRNA는 약 15 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이, 또는 약 25 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일반적으로, dsRNA는 다이서 효소에 대한 기질로서 작용하기에 충분한 길이이다. 예를 들면, 약 21 내지 23개의 뉴클레오티드 길이보다 긴 dsRNA가 다이서에 대한 기질로서 작용할 수 있다는 것이 해당 분야에 잘

알려져 있다. 숙련자가 또한 인지할 바와 같이, 절단 표적 RNA 영역은 대부분 종종 더 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련된 경우, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-유도 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)에 대한 기질이 되게 하는데 충분한 길이의 mRNA 표적의 인접 서열이다.

[0173] 해당 분야의 숙련자는 또한, 듀플렉스 영역, 예컨대 약 9 내지 36개의 염기 쌍, 예컨대 약 10 내지 36개, 11 내지 36개, 12 내지 36개, 13 내지 36개, 14 내지 36개, 15 내지 36개, 9 내지 35개, 10 내지 35개, 11 내지 35개, 12 내지 35개, 13 내지 35개, 14 내지 35개, 15 내지 35개, 9 내지 34개, 10 내지 34개, 11 내지 34개, 12 내지 34개, 13 내지 34개, 14 내지 34개, 15 내지 34개, 9 내지 33개, 10 내지 33개, 11 내지 33개, 12 내지 33개, 13 내지 33개, 14 내지 33개, 15 내지 33개, 9 내지 32개, 10 내지 32개, 11 내지 32개, 12 내지 32개, 13 내지 32개, 14 내지 32개, 15 내지 32개, 9 내지 31개, 10 내지 31개, 11 내지 31개, 12 내지 31개, 13 내지 32개, 14 내지 31개, 15 내지 31개, 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개의 염기 쌍의 듀플렉스 영역이 dsRNA의 주요 기능성 부분이라는 것을 인지할 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 그것이 절단을 위해 원하는 RNA를 표적으로 하는, 예컨대 15 내지 30개의 염기 쌍의 기능성 듀플렉스로 처리되는 경우, 30개의 염기 쌍보다 더 큰 듀플렉스 영역을 가지는 RNA 분자 또는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 숙련자는 일 구현예에서, miRNA가 dsRNA라는 것을 인지할 것이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 천연 발생 miRNA가 아니다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자 발현을 표적으로 하는데 유용한 iRNA 제제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의해, 표적 세포에서 생성되지 않는다.

[0174] 본 명세서에서 기술되는 바와 같은 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오티드 오버행, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오티드 오버행을 가지는 dsRNA는 그의 블런트-말단 대응부에 비해서, 예상 밖의 월등한 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오티드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단에 존재할 수 있다.

[0175] dsRNA는, 이하에 더욱 논의되는 바와 같이 해당 분야에 공지된 표준 방법에 의해, 예컨대 바이오서치(Biosearch), 어플라이드 바이오시스템즈, 인코포레이티드(Applied Biosystems, Inc.)에서 상업적으로 입수할 수 있는 것과 같은 자동 DNA 합성기를 사용하여 합성할 수 있다.

[0176] 본 발명의 iRNA 화합물은 2-단계 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 먼저, 이중 가닥 RNA 분자의 개별 가닥을 개별적으로 제조한다. 그 후, 성분 가닥을 어닐링한다. siRNA 화합물의 개별 가닥은 용액 상 또는 고체 상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조할 수 있다. 유기 합성은, 비천연 또는 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 가닥이 용이하게 제조될 수 있다는 이점을 제공한다. 본 발명의 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 용액 상 또는 고체 상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조할 수 있다.

[0177] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오티드 서열, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다.

[0178] 일 구현예에서, 센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 것에 상보적이며, 서열 중 하나는, KLKB1 유전자의 발현에서 생성되는 mRNA 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어

느 하나에서 센스 가닥으로서 기술되고, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에서 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 포함된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오티드 상에 포함된다.

[0179] 일 구현예에서, 센스 가닥은 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 것에 상보적이며, 서열 중 하나는 F12 유전자의 발현에서 생성되는 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 센스 가닥으로 기술되며, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 함유된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오티드 상에 함유된다.

[0180] 일 구현예에서, 센스 가닥은 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 것에 상보적이며, 서열 중 하나는 KNG1 유전자의 발현에서 생성되는 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F 중 어느 하나에 센스 가닥으로 기술되며, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F 중 어느 하나에 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 함유된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오티드 상에 함유된다.

[0181] 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27의 서열 중 일부가 변형된 및/또는 컨쥬게이트된 서열로서 기재되지만, 본 발명의 iRNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA의 RNA가 비변형된, 비컨쥬게이트된, 및/또는 본 명세서에 기재된 것과 상이하게 변형된 및/또는 컨쥬게이트된 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27에 기재된 서열 중 어느 하나를 포함할 수 있음을 알 것이다.

[0182] 숙련자는, 약 20 내지 약 23개 염기 쌍, 예컨대 21개 염기 쌍의 듀플렉스 구조를 가지는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는 데 특히 효과적인 것으로 서술되었다는 것을 잘 알고 있다(문헌[Elbashir et al., *EMBO* 2001, 20:6877-6888]). 그러나, 다른 연구자들은, 더 짧거나 또는 더 긴 RNA 듀플렉스 구조가 또한 효과적일 수 있다는 것을 발견하였다(문헌[Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719]; 문헌[Kim et al. (2005) *Nat Biotech* 23:222-226]). 전술된 구현예에서, 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 올리고뉴클레오티드 서열의 성질 때문에, 본 명세서에서 기술되는 dsRNA는 최소 21개의 뉴클레오티드 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 한쪽 또는 양쪽 말단에서, 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 서열 중 하나에서 단지 소수의 뉴클레오티드만을 제한 서열을 가지는 더 짧은 듀플렉스가 전술한 dsRNA와 비교하여, 유사하게 효과적일 수 있다는 것을 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래하는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그 이상의 인접 뉴클레오티드의 서열을 가지며, KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA, 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20 및 표 21 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래되는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접 뉴클레오티드의 서열을 갖는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이하고, F12 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA, 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F의 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래되는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접 뉴클레오티드의 서열을 갖는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이하고, KNG1 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다.

[0183] 또한, 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에서 제공되는 RNA는, RISC-매개 절단에 민감한 KLKB1 전사물 내의 부위(들)를 식별하며, 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 RNA는 RISC-매개 절단에 민감한 F12 전사물 내의 부위(들)를 식별하며, 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F 중 어느 하나에 제공되는 RNA는 RISC-매개 절단에 민감한 KNG1 전사물 내의 부위(들)를 식별한다. 이와 같이, 본 발명은, 이들 부위 중 하나 내를 표적으로 하는 iRNA를 더욱 특징으로 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, iRNA가 특정 부위 내의 임의의 위치에서, 전사물의 절단을 촉진하는 경우, iRNA는 RNA 전사물의 특정 부위 내를 표적으로 한다고 언급된다. 이러한 iRNA는 일반적으로, 접촉 활성화 경로 유전자 내의 선택된 서열에 인접하는 영역으로부터 취한 추가적 뉴클레오티드 서열에 커플링된 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 서열 중 하나로부터의 적어도 약 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함할 것이다.

[0184] 표적 서열은 일반적으로 약 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이지만, 임의의 주어진 표적 RNA의 절단의 유도에 있어서, 이 범위의 특정 서열의 적합성에 큰 폭의 변화가 존재한다. 본 명세서에서 서술되는 다양한 소프트웨어 패키지 및 가이드라인이 임의의 주어진 유전자 표적의 최적의 표적 서열의 식별을 위한 지침을 제공하나, 표적 서열로서 작용할 수 있는 크기 범위의 서열의 확인을 위해, 주어진 크기(비제한적인 예로서, 21개의 뉴클레오티드)의 "윈도우" 또는 "마스크"가 표적 RNA 서열 상에 문언적이거나 또는 상징적으로(예컨대 인 실리코 포함) 배치되는 경험적 접근 방식을 또한 취할 수 있다. 가능한 서열의 완전한 세트가 선택된 임의의 주어진 표적 크기에 대하여 확인될 때까지, 서열 "윈도우"를 초기 표적 서열 위치의 하나의 뉴클레오티드 상류 또는 하류로 점진적으로 이동시킴으로써, 다음의 가능한 표적 서열을 확인할 수 있다. 최적으로 수행되는 이들 서열의 확인을 위해, (본 명세서에 기술되거나 또는 해당 분야에 공지된 바와 같은 분석을 이용한) 확인된 서열의 체계적 합성 및 시험과 결합한 이러한 과정에 의해, iRNA 제제로 표적화되는 경우, 표적 유전자 발현의 최적의 억제를 매개하는 이들 RNA 서열을 확인할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 확인되는 서열이 효과적인 표적 서열을 나타내나, 동일하거나 또는 더 나은 억제 특성을 가지는 서열의 확인을 위해, 주어진 서열의 하나의 뉴클레오티드 상류 또는 하류로 점진적으로, "윈도우를 보행"시킴으로써, 억제 효율의 추가적 최적화가 달성될 수 있다는 것이 고려된다.

[0185] 또한, 예컨대 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에서 확인되는 임의의 서열에 있어서, 추가의 최적화가 뉴클레오티드를 체계적으로 부가하거나 또는 제거하여, 더 길거나 또는 더 짧은 서열을 생성시키고, 그 지점으로부터 표적 RNA의 상향 또는 하향으로 크기가 더 길거나 더 짧은 윈도우를 보행함으로써 생성된 이러한 서열을 시험함으로써 달성될 수 있다는 것이 고려된다. 또한, 해당 분야에 알려져 있고/거나 본 명세서에서 기술된 바와 같은 억제 분석에서의 이들 표적 서열을 기반으로 하는 iRNA의 효율성 시험과, 새로운 후보 표적의 생성을 위한 이러한 접근법을 커플링함으로써, 억제 효율의 추가적 향상이 초래될 수 있다. 또한, 이러한 최적화된 서열은 예를 들면, 본 명세서에 기술되거나 해당 분야에 공지되어 있는 바와 같은 변형된 뉴클레오티드의 도입, 오버행 내의 부가 또는 변경, 또는 해당 분야에 공지되어 있고/거나 본 명세서에 논의된 바와 같은 다른 변형에 의해, 발현 억제제로서 분자를 추가로 최적화시킴으로써(예를 들면, 혈청 안정성 또는 순환 반감기의 증가, 열 안정성의 증가, 막횡단 전달의 향상, 특정 위치 또는 세포 유형으로의 표적화, 침묵화 경로 효소와의 상호작용의 증가, 엔도솜으로부터의 방출 증가) 조정될 수 있다.

[0186] 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 3개 이하의 미스매치를 포함한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치 영역이 상보성 영역의 중심에 위치하지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치가 상보성 영역의 5'- 또는 3'-말단 중 어느 하나로부터 마지막 5개의 뉴클레오티드 내에 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 23개의 뉴클레오티드 iRNA 제제에 있어서, 접촉 활성화 경로 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로, 중심 13개의 뉴클레오티드 내에 임의의 미스매치를 포함하지 않는다. 본 명세서에서 기술되는 방법 또는 해당 분야에 공지된 방법을 이용하여, 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 iRNA가 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에 효과적인지 여부를 결정할 수 있다. 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에서, 미스매치를 가지는 iRNA의 효율에 대한 고려는, 특히, 접촉 활성화 경로 유전자 내의 특정 상보성 영역이 모집단 내에 다형성 서열 변이를 가지는 것으로 공지되어 있는 경우에 중요하다.

[0187] **III.본 발명의 변형된 iRNA**

[0188] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA의 RNA는 변형되지 않으며, 예컨대 해당 분야에 공지되고, 본 명세서에서 기술되는 화학적 변형 및/또는 컨쥬게이션을 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA의 RNA는, 안정성 또는 기타 유리한 특성을 향상시키기 위해, 화학적으로 변형된다. 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 모든 뉴클레오티드는 본 발명의 변형된 iRNA이며, 여기서, "실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된"은 대부분 변형되나, 완전히 변형되지는 않으며, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 변형되지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형되며, iRNA는 센스 가닥 상에 8개 이하의 2'-플루오로 변형(예를 들어, 7개 이하의 2'-플루오로 변형, 6개 이하의 2'-플루오로 변형, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 2개 이하의 2'-플루오로 변형) 및 안티센스 가닥 상에 6개 이하의 2'-플루오로 변형(예를 들어, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 2개 이하의 2'-플루오로 변형)을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 모든 뉴클레오티드는 변형되며, iRNA는 센스 가닥 상에 8개 이하의 2'-플루오로 변형(예를 들어, 7개 이하의 2'-플루오로 변형, 6개 이하의 2'-플루오로 변형, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 2개 이하의 2'-플루오로 변형) 및 안티센스 가닥 상에 6개 이하의 2'-플루오로 변형(예를 들어, 5개 이하의 2'-플루오로 변형, 4개 이하의 2'-플루오로 변형, 3개 이하의 2'-플루오로 변형 또는 2개 이하의 2'-플루오로 변형)을 포함한다.

[0189] 본 발명에서 특징으로 하는 핵산은, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry" Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 것과 같은 해당 분야에 잘 확립된 방법에 의해, 합성 및/또는 변형될 수 있다. 변형에는, 예를 들면, 말단 변형, 예컨대 5'-말단 변형(인산화, 컨쥬게이션, 역위 결합(inverted linkages)) 또는 3'-말단 변형(컨쥬게이션, DNA 뉴클레오티드, 역위 결합 등); 염기 변형, 예컨대 안정화 염기, 불안정화 염기 또는, 파트너의 연장된 레퍼토리와 염기 쌍을 이루는 염기로의 대체, 염기의 제거(무염기 뉴클레오티드), 또는 컨쥬게이트된 염기; 당 변형(예컨대 2'-위치 또는 4'-위치) 또는 당의 대체; 및/또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 비롯한 골격 변형이 포함된다. 본 명세서에서 기술되는 구현예에 유용한 iRNA 화합물의 특정 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 변형된 골격 또는 비천연 뉴클레오시드간 결합을 포함하는 RNA가 포함된다. 변형된 골격을 가지는 RNA에는, 이들 중, 골격 내에, 인 원자를 가지지 않는 것들이 포함된다. 본 명세서의 목적을 위해, 때때로 해당 분야에서 인용되는 바와 같이, 그들의 뉴클레오시드간 골격에 인 원자를 가지지 않는 변형된 RNA가 또한 올리고뉴클레오시드인 것으로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 iRNA는 그의 뉴클레오시드간 골격 내에 인 원자를 가질 것이다.

[0190] 변형된 RNA 골격에는, 예를 들면, 정상적인 3'-5' 결합을 가지는 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 비롯한 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 포스피네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트를 비롯한 포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 보라노포스페이트, 이들의 2'-5'-결합 유사체 및, 뉴클레오시드 단위의 인접 쌍이 3'-5'에서 5'-3'로 또는 2'-5'에서 5'-2'로 연결되어 있는 반대 극성을 가지는 것이 포함된다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리 산 형태도 또한 포함된다.

[0191] 상기의 인-함유 결합의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제3,687,808호; 제4,469,863호; 제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호; 제5,587,361호; 제5,625,050호; 제6,028,188호; 제6,124,445호; 제6,160,109호; 제6,169,170호; 제6,172,209호; 제6,239,265호; 제6,277,603호; 제6,326,199호; 제6,346,614호; 제6,444,423호; 제6,531,590호; 제6,534,639호; 제6,608,035호; 제6,683,167호; 제6,858,715호; 제 6,867,294호; 제6,878,805호; 제7,015,315호; 제7,041,816호; 제7,273,933호; 제7,321,029호; 및 미국 특허 RE39464호가 포함된다.

[0192] 변형된 RNA 골격 내에 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 골격은, 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성되는 골격을 가진다. 이들에는 (뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성되는) 모르폴리노 결합을 가지는 것들; 실록산 골격; 설파이드, 설폭사이드 및 술폰

골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 설포네이트 및 설폰아미드 골격; 아미드 골격; 및 기타 혼합 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 가지는 것들이 포함된다.

[0193] 상기 올리고뉴클레오시드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,214,134호; 제5,216,141호; 제5,235,033호; 제5,64,562호; 제5,264,564호; 제5,405,938호; 제5,434,257호; 제5,466,677호; 제5,470,967호; 제5,489,677호; 제5,541,307호; 제5,561,225호; 제5,596,086호; 제5,602,240호; 제5,608,046호; 제5,610,289호; 제5,618,704호; 제5,623,070호; 제5,663,312호; 제5,633,360호; 제5,677,437호; 및 제5,677,439호가 포함된다.

[0194] 다른 구현예에서, 당 및 뉴클레오시드간 결합 둘 모두, 즉, 뉴클레오티드 단위의 골격이 신규한 군으로 대체된 적절한 RNA 모방체가 iRNA에서 사용하기 위한 것으로 고려된다. 염기 단위는, 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 뛰어난 혼성화 특성을 가지는 것으로 밝혀진 이러한 하나의 올리고머 화합물, RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)으로 지칭된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 골격은 아미드 함유 골격, 특히, 아미노에틸글리신 골격으로 대체된다. 핵염기는 유지되며, 골격의 아미드 부분의 아자 질소 원자(aza nitrogen atom)에 직접적이거나 또는 간접적으로 결합한다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서 그 전체 내용이 참조로 포함되는 미국 특허 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호가 포함된다. 본 발명의 iRNA에서 사용하기에 적절한 추가적 PNA 화합물은, 예를 들면 문헌[Nielsen et al., *Science*, 1991, 254, 1497-1500]에 기술되어 있다.

[0195] 본 발명에서 특징으로 하는 일부 구현예에는 포스포로티오에이트 골격을 가지는 RNA, 및 헤테로원자 골격, 특히 상기 인용된 미국 특허 제5,489,677호의 $-CH_2-NH-CH_2-$, $--CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 알려짐], $--CH_2-O-N(CH_3)-CH_2--$, $--CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$ 및 $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$[여기서, 고유 포스포디에스테르 골격은 $-O-P-O-CH_2--$로서 제시됨] 및 상기 인용된 미국 특허 제5,602,240호의 아미드 골격을 가지는 올리고뉴클레오시드가 포함된다. 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 RNA는 상기 인용된 미국 특허 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 가진다.

[0196] 변형된 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA는 2'-위치에서, OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 또는 치환되지 않은 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 적절한 예시적 변형에는 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$가 포함되며, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에서 하기 것들 중 하나를 포함한다: C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터칼레이터(intercalator), iRNA의 약동학적 특성의 개선을 위한 기 또는, iRNA의 약력학적 특성의 개선을 위한 기 및 유사한 특성을 가지는 기타 치환기. 일부 구현예에서, 변형에는 2'-메톡시에톡시(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 알려짐)(문헌[Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504]), 즉, 알콕시-알콕시 기가 포함된다. 또 다른 예시적 변형은 본 명세서 하기의 실시예에서 기술되는 바와 같이, 또한 2'-DMAOE로도 알려진 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(또한, 해당 분야에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 알려짐), 즉, 2'-O-CH_2-O-CH_2-$N(CH_2)_2$이다.

[0197] 다른 변형에는 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) 및 2'-플루오로(2'-F)가 포함된다. 또한, iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 2'-5' 결합 dsRNA에서 또는 3' 말단 뉴클레오티드 상의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서, 유사한 변형이 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에, 당 모방체, 예를 들어 사이클로부틸 모이어티를 가질 수 있다. 이중 일부가 일반적으로 본 출원에 속하는 것으로서, 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호;

제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호가 포함된다. 이들 특허의 각각의 전체 내용은 본 명세서에서 참조로 포함된다.

[0198] iRNA의 RNA는 또한 핵염기(해당 분야에서는 종종 간단히 "염기"로서 지칭됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "변형되지 않은" 또는 "천연" 핵염기에는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)이 포함된다. 변형된 핵염기에는 다른 합성 및 천연 핵염기, 예를 들어 데옥시-티민(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 크산틴, 히포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌이 포함된다. 추가의 핵염기에는 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 것들, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P ed Wiley-VCH, 2008]에 개시된 것들; 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J L, ed John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것들, 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 것들, 및 문헌[Sanghvi, Y S, Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S T and Lebleu, B, Ed, CRC Press, 1993]에 개시된 것들이 포함된다. 이들 핵염기 중 일부는 본 발명에서 특징으로 하는 올리고머 화합물의 결합 친화성의 증가에 특히 유용하다. 이들에는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신이 포함된다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6 내지 1.2℃ 증가시키는 것으로 밝혀졌으며(문헌[Sanghvi, Y S, Crooke, S T and Lebleu, B, Eds, dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp 276-278]), 더욱 특히, 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합되는 경우의 예시적 염기 치환이다.

[0199] 다른 변형된 핵염기뿐만 아니라, 상기 언급된 변형된 핵염기 중 일부의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로 포함되는 전술된 미국 특허 제3,687,808호, 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 제5,750,692호; 제6,015,886호; 제6,147,200호; 제6,166,197호; 제6,222,025호; 제6,235,887호; 제6,380,368호; 제6,528,640호; 제6,639,062호; 제6,617,438호; 제7,045,610호; 제7,427,672호; 및 제7,495,088호가 포함된다.

[0200] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "바이사이클릭 당"은 두 원자의 가교에 의해 변형된 푸라노실 고리이다. "바이사이클릭 뉴클레오시드"("BNA")는 당 고리의 2개의 탄소 원자를 연결시켜, 그로 인해, 바이사이클릭 고리계를 형성하는 가교를 포함하는 당 모이어티를 가지는 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 제제에는 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)이 포함될 수 있다. 잠금 핵산은, 리보스 모이어티가 2' 및 4' 탄소를 연결시키는 가외의 가교를 포함하는 변형된 리보스 모이어티를 가지는 뉴클레오티드이다. 달리 말하면, LNA는 4'-CH2-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드이다. 이러한 구조는 3'-엔도 입체구조에서, 리보스를 효과적으로 "잠근다(lock)". siRNA로의 잠금 핵산의 부가는 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고, 표적외 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Elmen, J et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447]; 문헌[Mook, OR et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843]; 문헌[Grunweller, A et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193]). 본 발명의 폴리뉴클레오티드에서 사용하기 위한 바이사이클릭 뉴클레오시드의 예에는, 제한 없이 4' 및 2' 리보실 고리 원자 사이에 가교를 포함하는 뉴클레오시드가 포함된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 안티센스 폴리뉴클레오티드 제제에는, 4'에서 2' 가교를 포함하는 하나 이상의 바이사이클릭 뉴클레오시드가 포함된다. 이러한 4'에서 2' 가교 바이사이클릭 뉴클레오시드의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 4'-(CH2)-O-2'(LNA); 4'-(CH2)-S-2'; 4'-(CH2)2-O-2'(ENA); 4'-CH(CH3)-O-2'(또한, "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 지칭됨) 및 4'-CH(CH2OCH3)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제7,399,845호 참조); 4'-C(CH3)(CH3)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,283호 참조); 4'-CH2-N(OCH3)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,425호 참조); 4'-CH2-O-N(CH3)-2'(예컨대

미국 특허 공보 제2004/0171570호 참조); 4'-CH2-N(R)-O-2', 여기서, R은 H, C1-C12 알킬, 또는 보호기임(예컨대 미국 특허 제7,427,672호 참조); 4'-CH2-C(H)(CH3)-2'(예컨대 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134] 참조); 및 4'-CH2-C(=CH2)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,426호 참조)이 포함된다. 상기 문헌은 각각 본 명세서에서, 그 전체 내용이 참조로서 포함된다.

[0201] 잠금 핵산 뉴클레오티드의 제조를 교시하는 추가의 대표적 미국 특허 및 미국 특허 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로서 포함되는 미국 특허 제6,268,490호; 제6,525,191호; 제6,670,461호; 제6,770,748호; 제6,794,499호; 제6,998,484호; 제7,053,207호; 제7,034,133호; 제7,084,125호; 제7,399,845호; 제7,427,672호; 제7,569,686호; 제7,741,457호; 제8,022,193호; 제8,030,467호; 제8,278,425호; 제8,278,426호; 제8,278,283호; US 2008/0039618호; 및 US 2009/0012281호가 포함된다.

[0202] 예를 들면, α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 입체구조를 가지는 임의의 상기 바이사이클릭 뉴클레오시드가 제조될 수 있다(WO 99/14226호 참조).

[0203] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 구속된 에틸 뉴클레오티드를 포함하도록 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "구속된 에틸 뉴클레오티드" 또는 "cEt"는 4'-CH(CH3)-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 잠금 핵산이다. 일 구현예에서, 구속된 에틸 뉴클레오티드는, 본 명세서에서. "S-cEt"로서 지칭되는 S 입체구조이다.

[0204] 본 발명의 iRNA는 또한 하나 이상의 "입체구조 제한된 뉴클레오티드"("CRN")를 포함할 수 있다. CRN은 리보스의 C2' 및 C4' 탄소 또는 리보스의 C3 및 -C5' 탄소를 연결시키는 링커를 가지는 뉴클레오티드 유사체이다. CRN은 리보스 고리를 안정한 입체구조로 잠그고, mRNA에 대한 혼성화 친화성을 증가시킨다. 링커는, 안정성 및 친화성을 위한 최적의 위치에 산소가 배치되기에 충분한 길이이며, 이로써, 더욱 적은 리보스 고리 퍼커링(ribose ring puckering)이 초래된다.

[0205] 상술한 CRN 중 일부의 제조를 교시하는 대표적 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로 포함되는 미국 특허 공보 제2013/0190383호; 및 PCT 공보 WO 2013/036868호가 포함된다.

[0206] 본 발명의 iRNA의 하나 이상의 뉴클레오티드는 또한 하이드록시메틸 치환된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. "하이드록시메틸 치환된 뉴클레오티드"는 또한 "잠금 해제 핵산"("UNA") 변형으로도 지칭되는 비사이클릭 2'-3'-seco-뉴클레오티드이다.

[0207] UNA의 제조를 교시하는 대표적 미국 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로 포함되는 미국 특허 제8,314,227호; 및 미국 특허 공보 제2013/0096289호; 제2013/0011922호; 및 제2011/0313020호가 포함된다.

[0208] RNA 분자 말단에 대한 가능한 안정화 변형에는 N-(아세틸아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3"-포스페이트, 역위 염기(inverted base) dT(idT) 및 다른 것들이 포함될 수 있다. 이러한 변형의 개시내용은 PCT 공보 WO 2011/005861호에서 찾아볼 수 있다.

[0209] 본 발명의 iRNA의 뉴클레오티드의 다른 변형에는 5' 포스페이트 또는 5' 포스페이트 모방체, 예를 들어, RNAi 제제의 안티센스 가닥 상의 5'-말단 포스페이트 또는 포스페이트 모방체가 포함된다. 적합한 포스페이트 모방체는 예를 들어, 미국 특허 공보 2012/0157511호에 개시되어 있으며, 그의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0210] *A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형된 iRNA*

[0211] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는, 예를 들면, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로서 포함되는, 2011년 11월 18일자로 출원된 미국 가출원 제61/561,710호 또는 2012년 11월 16일자로 출원된 PCT/US2012/065691호에서 개시된 바와 같이 화학적으로 변형된 제제를 포함한다.

[0212] 본 명세서 및 가출원 제61/561,710호 또는 PCT 출원 PCT/US2012/065691호에서 나타낸 바와 같이, 특히 절단 부위에서 또는 그 부근에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 내로 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입시킴으로써, 뛰어난 결과를 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은, 존재한다

면, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 중단시킨다. RNAi 제제는 임의로, 예를 들면 센스 가닥 상의 GalNAc 유도체 리간드와 컨쥬게이트될 수 있다. 생성된 RNAi 제제는 뛰어난 유전자 침묵화 활성을 나타낸다.

[0213] 더욱 구체적으로, 놀랍게도, 이중 가닥 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 가지도록 완전히 변형된 경우, RNAi 제제의 유전자 침묵화 활성이 뛰어나게 향상되었음이 발견되었다.

[0214] 따라서, 본 발명은, 생체내에서, 표적 유전자(즉, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각 가닥은 12 내지 30개의 뉴클레오티드 길이 범위일 수 있다. 예를 들면, 각각의 가닥은 14 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 25 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오티드 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오티드 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오티드 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오티드 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오티드 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오티드 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오티드 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0215] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 전형적으로, 또한 본 명세서에서, "RNAi 제제"로도 지칭되는 듀플렉스 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성한다. RNAi 제제의 듀플렉스 영역은 12 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이일 수 있다. 예를 들면, 듀플렉스 영역은 14 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오티드 쌍 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오티드 쌍 길이일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 및 27개의 뉴클레오티드 길이로부터 선택된다.

[0216] 일 구현예에서, RNAi 제제는 한쪽 또는 양쪽 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양쪽 말단에, 하나 이상의 오버행 영역 및/또는 캡핑 기를 포함할 수 있다. 오버행은 1 내지 6개의 뉴클레오티드 길이, 예를 들면 2 내지 6개의 뉴클레오티드 길이, 1 내지 5개의 뉴클레오티드 길이, 2 내지 5개의 뉴클레오티드 길이, 1 내지 4개의 뉴클레오티드 길이, 2 내지 4개의 뉴클레오티드 길이, 1 내지 3개의 뉴클레오티드 길이, 2 내지 3개의 뉴클레오티드 길이, 또는 1 내지 2개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 오버행은, 한쪽 가닥이 다른 쪽보다 더 긴 결과이거나 또는 동일한 길이의 2개의 가닥이 엇갈려 있는 결과일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 그것은 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥은 또한, 예컨대 헤어핀을 형성하는 추가적 염기에 의해, 또는 다른 비-염기 링커에 의해, 결합될 수 있다.

[0217] 일 구현예에서, RNAi 제제의 오버행 영역의 뉴클레오티드는 각각 독립적으로, 이에 제한되는 것은 아니나, 변형된 2'-당, 예를 들어, 2-F, 2'-O메틸, 티미딘(T), 2`-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2`-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2`-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 그들의 임의의 조합을 포함하는 변형된 또는 비변형 뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들면, 어느 한쪽 가닥의 어느 한 말단에 대한 오버행 서열이 TT일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 그것은 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다.

[0218] RNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 5'- 또는 3'- 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역(들)은, 2개의 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 2개의 뉴클레오티드를 포함하며, 여기서, 2개의 뉴클레오티드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 양쪽 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0219] RNAi 제제는, 그의 전체 안정성에 영향을 미치지 않고, RNAi의 간섭 활성을 강화할 수 있는 단일의 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단에, 또는 대안적으로, 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치할 수 있다. RNAi는 또한, 안티센스 가닥의 5'-말단(또는, 센스 가닥의 3'-말단)에 위치하거나 또는 그 반대인 블런트 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오티드 오버행을 가지며, 5'-말단은 블런트이다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 안티센스 가닥의 5'-말단의 비대칭 블런트 말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행은 RISC 과정으로의 가이드 가닥 로딩을 돕는다.

[0220] 일 구현예에서, RNAi 제제는 19개 뉴클레오티드 길이의 이중 말단 블런트머(bluntmer)이며, 여기서, 센스 가닥

은 5' 말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0221] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 20개의 뉴클레오티드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0222] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오티드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0223] 일 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오티드 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오티드 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, RNAi 제제의 한쪽 말단은 블런트인 반면, 다른 말단은 2개의 뉴클레오티드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개의 뉴클레오티드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.

[0224] 2개의 뉴클레오티드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 3개의 말단 뉴클레오티드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이고, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오티드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 가진다. 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오티드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 일 구현예에서, 각각의 잔기는, 예를 들어, 교대 모티프에서, 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드(바람직하게는 $GalNAc_3$)를 추가로 포함한다.

[0225] 일 구현예서, RNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 25 내지 30개의 뉴클레오티드 잔기 길이이며, 5' 말단 뉴클레오티드(위치 1)에서 시작하여, 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오티드를 포함하고; 안티센스 가닥은 36 내지 66개 뉴클레오티드 잔기 길이이며, 3' 말단 뉴클레오티드에서 시작하여, 센스 가닥의 위치 1 내지 23과 쌍을 이루는 위치에서 적어도 8개의 리보뉴클레오티드를 포함하여, 듀플렉스를 형성하며; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오티드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오티드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않고, 이에 의해, 1 내지 6개의 뉴클레오티드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 10 내지 30개의 연속 뉴클레오티드를 포함하여, 이에 의해, 10 내지 30개 뉴클레오티드의 단일 가닥 5' 오버행을 형성하고; 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우, 적어도 센스 가닥 5' 말단 및 3' 말단 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 뉴클레오티드와 염기 쌍을 이루어, 이에 의해, 센스 및 안티센스 가닥 간에 실질적으로 듀플렉스인 영역을 형성하며; 안티센스 가닥은, 이중 가닥 핵산이 포유동물 세포 내로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 적어도 19개의 리보뉴클레오티드의 안티센스 가닥 길이를 따라 표적 RNA에 충분히 상보적이고; 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프 중 적어도 하나는 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 부근에 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0226] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서, RNAi 제제는 적어도 25개, 최대 29개의 뉴클레오티드 길이를 가지는 제1 가닥, 및 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 가지는 최대 30개 뉴클레오티드 길이를 가지는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 블런트 말단을 형성하며, 제2 가닥은 그의 3' 말단에서 제1 가닥보다 1 내지 4개의 뉴클레오티드가 더 길고, 듀플렉스 영역은 적어도 25개 뉴클레오티드 길이의 영역이며, 제2 가닥은, RNAi 제제가 포유동물 세포 내로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 적어도 19개의 뉴클레오티드의 제2 가닥 길이를 따라, 표적 mRNA에 충분히 상보적이고, RNAi 제제의 다이서 절단은 우선적으로, 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 야기하여, 이에 의해, 포유동물에서 표적 유전자의

발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0227] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며, 모티프 중 하나는 센스 가닥 내의 절단 부위에 존재한다.

[0228] 일 구현예에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 또한, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 하나는 안티센스 가닥 내의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다.

[0229] 17 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 RNAi 제제에 있어서, 안티센스 가닥의 절단 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 위치 10, 11, 12; 위치 11, 12, 13; 위치 12, 13, 14; 또는 위치 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드로부터 시작하여 계수하거나, 또는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드로부터 시작하여 계수한다. 안티센스 가닥 내의 절단 부위는 또한, 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변할 수 있다.

[0230] RNAi 제제의 센스 가닥은, 가닥의 절단 부위에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 또는 그의 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오티드의 하나의 모티프와, 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오티드의 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오티드 중첩을 갖도록, 즉, 센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 안티센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오티드 중 적어도 하나와 염기 쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 대안적으로, 적어도 2개의 뉴클레오티드가 중첩될 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오티드 모두 중첩될 수 있다.

[0231] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과의 모티프를 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있으며, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "윙 변형"은, 동일한 가닥의 절단 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 또 다른 부분에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 적어도 하나 이상의 뉴클레오티드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우, 모티프의 화학적 성질은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오티드에 의해 분리되어 있는 경우, 화학적 성질은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 2개 이상의 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 각각의 윙 변형은 절단 부위에 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 한쪽 말단에 또는 선도 모티프의 어느 하나의 측에 존재할 수 있다.

[0232] 센스 가닥과 마찬가지로, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과의 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬로 하나 이상의 윙 변형을 포함할 수 있다.

[0233] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 처음의 1 또는 2개의 말단 뉴클레오티드를 포함하지 않는다.

[0234] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 듀플렉스 영역 내에 쌍을 이룬 처음의 1개 또는 2개의 뉴클레오티드를 포함하지 않는다.

[0235] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 윙 변형을 포함하는 경우, 윙 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 존재할 수 있으며, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드의 중첩을 가진다.

[0236] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 윙 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드의 중첩을 가지거나; 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 다른 쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드 중첩을 가지거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 선도 모티프의 각 측에 존재하고, 듀플렉스 영역에서 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드의 중첩을 가지도록 정렬될 수 있다.

[0237] 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오티드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든

뉴클레오티드가 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오티드는, 비결합 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 모두 및/또는 하나 이상의 결합 포스페이트 산소의 변경; 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-하이드록실의 변경; 포스페이트 모이어티의 "데포스포" 링커로의 대규모 대체; 천연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일하거나 또는 상이한 변형에 의해, 변형될 수 있다.

[0238] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 핵산 내의 반복적 위치에서, 다수의 변형, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-결합 O의 변형이 발생한다. 일부 경우, 변형은 핵산의 모든 대상 위치에서 발생할 것이나, 많은 경우, 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 3' 또는 5' 말단 위치에서만 변형이 발생할 수 있고, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오티드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오티드에서만 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비결합 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형이 한쪽 또는 양쪽 말단에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오티드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오티드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0239] 예를 들어, 안정성을 향상시키기 위해, 단일 가닥 오버행, 예컨대 5' 또는 3' 오버행, 또는 양쪽 모두에서, 변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 대용물을 포함하거나 또는 오버행에서, 특정 염기를 포함하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오티드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3' 또는 5' 오버행 내의 모든 염기 또는 그 일부가, 예를 들어, 본 명세서에서 기술되는 변형에 의해 변형될 수 있다. 변형에는, 예를 들어, 해당 분야에 공지된 변형으로의 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 핵염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오티드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 이용, 및 포스페이트 기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형이 포함될 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성이지 않아도 된다.

[0240] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로, LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-하이드록실 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 1개 초과의 변형을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.

[0241] 적어도 2개의 상이한 변형이 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 그들 2개의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 기타 변형일 수 있다.

[0242] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴(alternating pattern)의 변형을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "교대 모티프"는 하나 이상의 변형을 가지는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오티드에서 발생한다. 교대 뉴클레오티드는 뉴클레오티드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오티드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오티드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB…", "AABBAABBAABB…", "AABAABAABAAB…", "AAABAAABAAAB…", "AAABBBAAABBB…" 또는 "ABCABCABCABC…" 등일 수 있다.

[0243] 교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 뉴클레오티드 상의 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 뉴클레오티드 2개마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프, 예컨대 "ABABAB…", "ACACAC…", "BDBDBD…" 또는 "CDCDCD…" 등 내의 몇몇의 가능한 변형으로부터 선택될 수 있다.

[0244] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는, 안티센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴에 비하여 이동된 센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴을 포함한다. 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오티드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오티드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대의 경우도 그러하다. 예를 들어, dsRNA 듀플렉스에서, 센스 가닥이 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BBAABBAA"로 시작하여, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재

하게 할 수 있다.

[0245] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 처음의 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 비해 이동된 처음의 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴, 즉, 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오티드와 염기 쌍을 이루는 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 그 반대의 경우를 포함한다. 센스 가닥의 위치 1은 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 위치 1은 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.

[0246] 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입시키면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴이 중단된다. 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함에 의한, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 중단은 놀랍게도, 표적 유전자에 대한 유전자 침묵화 활성을 향상시킨다.

[0247] 일 구현예에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프가 임의의 가닥에 도입되는 경우, 모티프 다음의 뉴클레오티드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "…N_aYYYN_b…"이며, 여기서, "Y"는 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 다음의 뉴클레오티드에 대한 변형을 나타내며, N_a 및 N_b는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 대안적으로, 윙 변형이 존재하는 경우, N_a 및/또는 N_b는 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있다.

[0248] RNAi 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합 변형은 가닥의 임의의 위치에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 임의의 뉴클레오티드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 상의 모든 뉴클레오티드에서 발생할 수 있거나; 각각의 뉴클레오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 교대 패턴에서 발생할 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오티드간 결합 변형 둘 모두를 포함할 수 있다. 센스 가닥 상의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥 상의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥 상의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴에 비해 이동될 수 있다. 일 구현예에서, 이중-가닥 RNAi 제제는 6 내지 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합, 및 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하며, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단 중 어느 한쪽에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함한다.

[0249] 일 구현예에서, RNAi는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오티드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 가지는 2개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 말단 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 결합하도록 이루어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 통해 결합될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오티드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 결합하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 3개의 말단 뉴클레오티드 간에는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이며, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 이들 3개의 말단 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 존재할 수 있다.

[0250] 일 구현예에서, 2개 뉴클레오티드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하며, 3개의 말단 뉴클레오티드 간에는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재하고, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이며, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 선택적으로, RNAi 제제는 센스 가닥의 5'-말단과 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오티드 간에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 추가로 가질 수 있다.

[0251] 일 구현예에서, RNAi 제제는 듀플렉스 내에 표적과의 미스매치(들), 또는 그의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에 발생할 수 있다. 염기 쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 그의 특성을 기반으로 하여 평가될 수 있다(예를 들어, 특정 쌍 형성의 회합 또는 해리의 자유 에너지을 기반으로 하여, 그와 매우 근

사하거나 또는 유사한 분석이 또한 이용될 수 있으나, 가장 간단한 접근 방식은 개별 쌍 기준에서, 쌍을 시험하는 것임). 해리의 촉진이라는 관점에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비정규(non-canonical) 쌍형성 또는, 정규 쌍형성 이외의 것(본 명세서의 다른 부분에서 기술된 바와 같음)이 정규(A:T, A:U, G:C) 쌍형성보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성이 정규 쌍형성보다 바람직하다.

[0252] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로, A:U, G:U, I:C, 및 미스매치 쌍, 예를 들어, 비정규 쌍형성 또는 정규 쌍형성 이외의 것 또는, 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성의 군으로부터 선택되는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기 쌍 중 적어도 하나를 포함한다.

[0253] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 위치 1의 뉴클레오티드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 1, 2 또는 3개의 염기 쌍 중 적어도 하나는 AU 염기 쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 염기 쌍은 AU 염기 쌍이다.

[0254] 또 다른 구현예에서, 센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT)이다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오티드는 데옥시-티민(dT)이다. 일 구현예에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 데옥시-티민 뉴클레오티드, 예를 들어, 2개의 dT 뉴클레오티드의 짧은 서열이 존재한다.

[0255] 일 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 I로 표시될 수 있다:

[0256] [화학식 I]

[0257] $$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$$

[0258] 상기 식에서,

[0259] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0260] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0261] N_a는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0262] N_b는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;

[0263] n_p 및 n_q는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;

[0264] 여기서, Nb 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며;

[0265] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오티드이다.

[0266] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0267] 일 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있으며(예를 들어, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에 존재할 수 있음), 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나; 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여 계수한다.

[0268] 일 구현예에서, i는 1이고, j는 0이거나, 또는 i는 0이고, j는 1이거나, 또는 i 및 j는 둘 모두 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0269] [화학식 Ib]

[0270] $$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'\quad (Ib)$$;

[0271] [화학식 Ic]

[0272] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ic); 또는

[0273] [화학식 Id]

[0274] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$.

[0275] 센스 가닥이 화학식 Ib로 표시되는 경우, N_b는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0276] 센스 가닥이 화학식 Ic로 표시되는 경우, N_b는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0277] 센스 가닥이 화학식 Id로 표시되는 경우, N_b는 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. N_a는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0278] 각각의 X, Y 및 Z는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0279] 다른 구현예에서, i는 0이고, j는 0이고, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0280] [화학식 Ia]

[0281] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}\ N_a\text{-}n_q\ 3'$.

[0282] 센스 가닥이 화학식 Ia로 표시되는 경우, N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0283] 일 구현예에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 II로 표시될 수 있다:

[0284] [화학식 II]

[0285] $5'\ n_{q'}\text{-}N_a'\text{-}(Z'Z'Z')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(X'X'X')_l\text{-}N'_a\text{-}n_p'\ 3'$

[0286] 상기 식에서:

[0287] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0288] p' 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0289] N_a'은 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0290] N_b'은 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;

[0291] n_p' 및 n_q'은 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;

[0292] 여기서, N_b' 및 Y'은 동일한 변형을 가지지 않으며;

[0293] X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0294] 일 구현예에서, N_a' 및/또는 N_b'은 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0295] Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그의 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23

개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나; 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수한다. 바람직하게는, Y'Y'Y' 모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.

[0296] 일 구현예에서, Y'Y'Y' 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드이다.

[0297] 일 구현예에서, k는 1이고, l는 0이거나, 또는 k는 0이고, l은 1이거나, 또는 k 및 l은 둘 모두 1이다.

[0298] 따라서, 안티센스 가닥은 하기의 화학식으로 표시될 수 있다:

[0299] [화학식 IIb]

[0300] $5'\ n_{q'}\text{-}N_a'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_{p'}\ 3'$;

[0301] [화학식 IIc]

[0302] $5'\ n_{q'}\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}X'X'X'\text{-}n_{p'}\ 3'$; 또는

[0303] [화학식 IId]

[0304] $5'\ n_{q'}\text{-}N_a'\text{-}\ Z'Z'Z'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}\ X'X'X'\text{-}N_a'\text{-}n_{p'}\ 3'$.

[0305] 안티센스 가닥이 화학식 IIb로 표시되는 경우, N_b'는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0306] 안티센스 가닥이 화학식 IIc로 표시되는 경우, N_b'은 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0307] 안티센스 가닥이 화학식 IId로 표시되는 경우, N_b'은 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a'은 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0308] 다른 구현예에서, k는 0이고, l는 0이고, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0309] [화학식 Ia]

[0310] $5'\ n_{p'}\text{-}N_{a'}\text{-}Y'Y'Y'\text{-}\ N_{a'}\text{-}n_{q'}\ 3'$.

[0311] 안티센스 가닥이 화학식 IIa로 표시되는 경우, N_a'은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0312] 각각의 X', Y' 및 Z'는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0313] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오티드는 독립적으로 LNA, CRN, UNA, cET, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'은 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.

[0314] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은, 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오티드인 경우, 가닥의 위치 9, 10 및 11에 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 윙 변형

으로서 추가로 포함할 수 있으며; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0315] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여 계수하며; Y'은 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 윙 변형으로서 추가로 포함할 수 있으며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0316] 상기 화학식 Ia, Ib, Ic 및 Id 중 어느 하나로 표시되는 센스 가닥은, 각각 화학식 IIa, IIb, IIc 및 IId 중 어느 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.

[0317] 따라서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 RNAi 제제는, 각각의 가닥이 14 내지 30개의 뉴클레오티드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, RNAi 듀플렉스는 화학식 III으로 표시된다:

[0318] [화학식 III]

[0319] 센스: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}\ Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

[0320] 안티센스: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

[0321] 상기 식에서:

[0322] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0323] p, p', q, 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0324] N_a 및 N_a'은 각각 독립적으로, 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0325] N_b 및 N_b'은 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;

[0326] n_p', n_p, n_q', 및 n_q는 각각 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0327] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0328] 일 구현예에서, i는 0이고, j는 0이거나; 또는 i는 1이고, j는 0이거나; 또는 i는 0이고, j는 1이거나; 또는 i 및 j는 둘 모두 0이거나; 또는 i 및 j는 둘 모두 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고, l는 0이거나; 또는 k는 1이고, l은 0이거나; k는 0이고, l은 1이거나; 또는 k 및 l은 둘 모두 0이거나; 또는 k 및 l은 둘 모두 1이다.

[0329] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기 화학식을 포함한다:

[0330] [화학식 IIIa]

[0331] $5'\ n_p\text{-}\ N_a\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\ \text{-}N_a'n_q'\ 5'$

[0332] [화학식 IIIb]

[0333] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}Z\ Z\ Z\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_a'n_q'\ 5'$

[0334] [화학식 IIIc]

[0335] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}\ X\ X\ X\ \text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}\ N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

[0336] [화학식 IIId]

[0337] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}X\ X\ X\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}Z\ Z\ Z\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$
$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_a\text{-}n_q'\ 5'$

[0338] RNAi 제제가 화학식 IIIa로 표시되는 경우, N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0339] RNAi 제제가 화학식 IIIb로 표시되는 경우, N_b는 각각 독립적으로 1 내지 10개, 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0340] RNAi 제제가 화학식 IIIc로 표시되는 경우, N_b, N_b'은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0341] RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_b, N_b'은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a, N_a'은 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a, N_a', N_b 및 N_b'은 각각 독립적으로, 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0342] 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId에서 X, Y 및 Z는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0343] RNAi 제제가 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 표시되는 경우, Y 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 Y' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오티드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Y 뉴클레오티드 모두가 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.

[0344] RNAi 제제가 화학식 IIIb 또는 IIId로 표시되는 경우, Z 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 Z' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오티드 중 적어도 2개가 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Z 뉴클레오티드 모두가 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.

[0345] RNAi 제제가 화학식 IIIc 또는 IIId로 표시되는 경우, X 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 X' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오티드 중 적어도 2개가 상응하는 X' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 X 뉴클레오티드 모두가 상응하는 X' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.

[0346] 일 구현예에서, Y 뉴클레오티드 상의 변형은 Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, Z 뉴클레오티드 상의 변형은 Z' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, X 뉴클레오티드 상의 변형은 X' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하다.

[0347] 일 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 결합된다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 결합되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다(하기에서 기술됨). 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0348] 일 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIIa로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이트된다.

[0349] 일 구현예에서, RNAi 제제는 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 적어도 2개의 듀플렉스를 포함하는 다량체이며, 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단 가능하거나 또는 비절단 가능할 수 있다. 선택적으로, 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0350] 일 구현예에서, RNAi 제제는 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 3, 4, 5, 6개 이상의 듀플렉스를 포함하는 다량체이며, 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단 가능하거나 또는 비절단 가능할 수 있다. 선택적으로, 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0351] 일 구현예에서, 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 2개의 RNAi 제제는 5' 말단에서 서로 결합하며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두는 리간드에 선택적으로 컨쥬게이트된다. 제제 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 제제 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0352] 다양한 공개문헌에, 본 발명의 방법에 이용될 수 있는 다량체 RNAi 제제가 기술되어 있다. 이러한 공개문헌에는, 본 명세서에서 각각의 전체 내용이 참조로서 포함되는 WO2007/091269호, 미국 특허 제7858769호, WO2010/141511호, WO2007/117686호, WO2009/014887호 및 WO2011/031520호가 포함된다.

[0353] 하기에서 더욱 상세히 기술되는 바와 같이, RNAi 제제로의 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 컨쥬게이션을 포함하는 RNAi 제제는 RNAi 제제의 하나 이상의 특성을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 모이어티는 RNAi 제제의 변형된 하위 단위에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 제제의 하나 이상의 리보뉴클레오티드 하위단위의 리보스 당은 또 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드가 부착된 비-탄수화물(바람직하게는, 사이클릭) 담체로 대체될 수 있다. 하위단위의 리보스 당이 그와 같이 대체된 리보뉴클레오티드 하위단위는 본 명세서에서, 리보스 대체 변형 하위단위(RRMS)로 지칭된다. 사이클릭 담체는 카보사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 모든 고리 원자가 탄소 원자이거나, 또는 헤테로사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소, 황일 수 있다. 사이클릭 담체는 모노사이클릭 고리계일 수 있거나, 또는 2개 이상의 고리, 예를 들어, 융합 고리를 포함할 수 있다. 사이클릭 담체는 완전 포화 고리계일 수 있거나, 또는 그것은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0354] 리간드는 담체를 통해 폴리뉴클레오티드에 부착될 수 있다. 담체는, (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 바람직하게는 2개의 "골격 부착점", 및 (ii) 적어도 하나의 "테더링(tethering) 부착점"을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "골격 부착점"은 작용기, 예를 들어 하이드록실 기, 또는, 일반적으로 골격, 예를 들어, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 황 함유 골격으로의 담체의 혼입에 적절하며 이에 이용 가능한 결합을 지칭한다. 일부 구현예에서, "테더링 부착점"(TAP)은, 선택된 모이어티를 연결시키는(골격 부착점을 제공하는 원자와 구별되는) 사이클릭 담체의 구성 고리 원자, 예컨대 탄소 원자 또는 헤테로원자를 지칭한다. 모이어티는, 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당 및 다당류일 수 있다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 개재 테더링(intervening tethering)에 의해 사이클릭 담체에 연결된다. 따라서, 사이클릭 담체는 종종 작용기, 예를 들어 아미노기를 포함하거나, 또는 일반적으로, 또 다른 화학적 엔티티, 예를 들어 리간드의 구성 고리로의 혼입 또는 테더링에 적절한 결합을 제공할 것이다.

[0355] RNAi 제제는 담체를 통해 리간드에 컨쥬게이트될 수 있으며, 담체는 사이클릭 기 또는 비사이클릭 기일 수 있으며; 바람직하게는, 사이클릭 기는 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라하이드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비사이클릭 기는 세리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격으로부터 선택된다.

[0356] 구체적인 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 제제는 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표

16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 제제의 군으로부터 선택되는 제제이다. 일 구현예에서, 제제는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 제제 중 어느 하나이다. 이들 제제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

[0357] **IV. 리간드에 컨쥬게이트된 iRNA**

[0358] 본 발명의 iRNA의 RNA의 또 다른 변형에는, iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키는 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 컨쥬게이트를 RNA에 화학적으로 결합시키는 것이 포함된다. 이러한 모이어티에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 지질 모이어티, 예를 들어 콜레스테롤 모이어티(문헌[Letsinger et al., *Proc Natl Acid Sci USA*, 1989, 86: 6553-6556]), 콜산(문헌[Manoharan et al., *Biorg Med Chem Let*, 1994, 4:1053-1060]), 티오에테르, 예컨대 베릴-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., *Ann NY Acad Sci*, 1992, 660:306-309]; 문헌[Manoharan et al., *Biorg Med Chem Let*, 1993, 3:2765-2770]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser et al., *Nucl Acids Res*, 1992, 20:533-538]), 지방족 사슬, 예컨대 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118]; 문헌[Kabanov et al., *FEBS Lett*, 1990, 259:327-330]; 문헌[Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75:49-54]), 인지질, 예컨대 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651-3654]; 문헌[Shea et al., *Nucl Acids Res*, 1990, 18:3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651-3654]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1264:229-237]), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., J *Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277:923-937])가 포함된다.

[0359] 일 구현예에서, 리간드는, 이것이 혼입되는 iRNA 제제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 구현예에서, 예를 들어, 이러한 리간드가 존재하지 않는 종에 비해서, 리간드는 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체 영역에 대해 향상된 친화성을 제공한다. 바람직한 리간드는 듀플렉스 핵산에서 듀플렉스 쌍형성에 관여하지 않을 것이다.

[0360] 리간드에는 천연 발생 물질, 예를 들어 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질 단백질(LDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예컨대 덱스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질이 포함될 수 있다. 리간드는 또한, 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예컨대 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예에는 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진인 폴리아미노산이 포함된다. 폴리아민의 예에는 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티드모방체 폴리아민(peptidomimetic polyamine), 덴드리머 폴리아민(dendrimer polyamine), 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 나선형 펩티드가 포함된다.

[0361] 리간드에는 또한 표적화 기, 예컨대 세포 또는 조직 표적화제, 예컨대 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예컨대 신장 세포와 같은 특정 세포 유형과 결합하는 항체가 포함될 수 있다. 표적화 기는 갑상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스, 다가 푸코오스, 당화 폴리아미노산, 다가 갈락토오스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

[0362] 리간드의 다른 예에는 염료, 인터칼레이트제(intercalating agent)(예컨대 아크리딘), 가교제(예컨대 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예컨대 페나진, 디하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예컨대 EDTA), 친유성 분자, 예컨대 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실 기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실 기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 컨쥬게이트(예컨대 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대 PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알

킬, 치환된 알킬, 방사성 표지 마커, 효소, 합텐(예컨대 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP가 포함된다.

[0363] 리간드는 단백질, 예컨대 당단백질, 또는 펩티드, 예컨대 공동 리간드에 대해 특이적 친화성을 가지는 분자, 또는 항체, 예컨대 간 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드에는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체가 포함될 수 있다. 이들에는 또한 비-펩티드 종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조 인자, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스 또는 다가 푸코오스가 포함될 수 있다. 리간드는, 예를 들면, 지질 다당류, p38 MAP 키나제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

[0364] 리간드는 예컨대 세포의 세포 골격을 파열시킴으로써, 예컨대 세포의 미소관, 미세섬유 및/또는 중간 필라멘트를 파열시킴으로써, iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 물질, 예컨대 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁손, 빈크리스틴, 빈블라스틴(vinblastine), 사이토칼라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 자플라키놀리데(japlakinolide), 라트룬쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스윈홀리데 A(swinholide A), 인다노신(indanocine) 또는 미오세르빈(myoservin)일 수 있다.

[0365] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA에 부착되는 리간드는 약동학적 조절제(PK 조절제)로 작용한다. PK 조절제에는 친유성 기, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등이 포함된다. 예시적 PK 조절제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스핑고지질, 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen), 비타민 E, 비오틴 등이 포함된다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 또한, 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서, 골격 내에, 복수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 짧은 올리고뉴클레오티드, 예컨대 약 5개의 염기, 10개의 염기, 15개의 염기 또는 20개의 염기의 올리고뉴클레오티드는 리간드(예컨대 PK 조절 리간드)로서, 본 발명에 적용 가능하다. 또한, 본 명세서에서 기술되는 구현예에서, 혈청 성분(예컨대 혈청 단백질)과 결합하는 압타머가 PK 조절 리간드로서 사용하기에 적합하다.

[0366] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드는, 결합 분자의 올리고뉴클레오티드로의 부착으로부터 유래된 것과 같이, 펜던트 반응성 작용기를 보유하는 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써, 합성될 수 있다(하기에서 기술됨). 이러한 반응성 올리고뉴클레오티드는 상업적으로 이용 가능한 리간드, 다양한 보호기 중 임의의 것을 보유하는 합성된 리간드 또는 이에 부착된 결합 모이어티를 가지는 리간드와 직접적으로 반응할 수 있다.

[0367] 본 발명의 컨쥬게이트에 이용되는 올리고뉴클레오티드는 잘 알려진 고상 합성의 기술을 통해, 용이하게 통상적으로 제조할 수 있다. 이러한 합성 장비는, 예를 들어, 어플라이드 바이오시스템즈(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)를 비롯한 다수의 판매 회사에 의해 판매된다. 해당 분야에 공지된 이러한 합성을 위한 기타 임의의 수단이 추가적으로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 또한, 포스포로티오에이트 및 알킬화 유도체와 같은 다른 올리고뉴클레오티드를 제조하기 위하여 유사 기술을 이용하는 것도 공지되어 있다.

[0368] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드 및, 서열-특이적 결합 뉴클레오시드를 지니는 리간드-분자에 있어서, 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 전구물질 또는, 결합 모이어티를 이미 가지고 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 컨쥬게이트 전구물질, 리간드 분자를 이미 가지고 있는 리간드-뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드-컨쥬게이트 전구물질 또는 비-뉴클레오시드 리간드를 가지는 빌딩 블록을 사용하여 적절한 DNA 합성기에서 조립될 수 있다.

[0369] 결합 모이어티를 이미 가지고 있는 뉴클레오티드-컨쥬게이트 전구물질을 이용하는 경우, 서열-특이적 결합 뉴클레오시드의 합성이 전형적으로 완료된 후, 리간드 분자가 결합 모이어티와 반응하여, 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드가 형성된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 결합된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 합성에 있어서, 상업적으로 이용 가능하며 통상적으로 이용되는 표준 포스포르아미디트 및 비-표준 포스포르아미디트에 더하여, 리간드-뉴클레오시드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포르아미디트를 이용하여 자동 합성기에 의해 합성된다.

[0370] *A. 지질 컨쥬게이트*

[0371] 일 구현예에서, 리간드 또는 컨쥬게이트는 지질 또는 지질-기반 분자이다. 이러한 지질 또는 지질 기반 분자는 바람직하게는, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA)과 결합한다. HSA 결합 리간드는 신체의 표적 조직, 예컨대 비-신장 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 분포를 가능하게 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포

를 비롯한 간일 수 있다. HSA와 결합할 수 있는 기타 분자가 또한 리간드로 이용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센 또는 아스피린을 이용할 수 있다. 지질 또는 지질 기반 리간드는, (a) 컨쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고/거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 수송을 증가시키고/거나, (c) 혈청 단백질, 예컨대 HSA로의 결합을 조절하는 데 사용될 수 있다.

[0372] 지질 기반 리간드는, 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 결합의 억제, 예컨대 조절에 이용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더욱 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 신장으로 표적화될 가능성이 적을 것이며, 따라서, 신체로부터 제거될 가능성이 적다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 신장으로의 컨쥬게이트의 표적화에 이용될 수 있다.

[0373] 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA와 결합한다. 바람직하게는, 이것은, 컨쥬게이트가 바람직하게는 비-신장 조직으로 분포되도록 하기에 충분한 친화성으로 HSA와 결합한다. 그러나, HSA-리간드 결합이 반전될 수 없도록 친화성이 너무 강하지 않은 것이 바람직하다.

[0374] 또 다른 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는, 컨쥬게이트가 바람직하게는 신장으로 분포되도록 하기 위해, HSA와 약하게 결합하거나 또는 전혀 결합하지 않는다. 신장 세포를 표적으로 하는 다른 모이어티가 또한, 지질 기반 리간드 대신에 사용되거나 또는 이에 더하여 사용될 수 있다.

[0375] 또 다른 양태에서, 리간드는 모이어티, 예컨대 표적 세포, 예컨대 증식 세포에 의해 취해지는 비타민이다. 이들은, 예컨대 악성 또는 비-악성 유형, 예컨대 암 세포의 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애의 치료에 특히 유용하다. 예시적인 비타민에는 비타민 A, E 및 K가 포함된다. 기타 예시적인 비타민에는 비타민 B, 예컨대 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는, 표적 세포, 예를 들어, 간 세포에 의해 취해지는 다른 비타민 또는 영양소가 포함된다. HSA 및 저밀도 지질단백질(LDL)이 또한 포함된다.

[0376] *B. 세포 투과제*

[0377] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-투과제, 바람직하게는 나선형 세포-투과제이다. 바람직하게는, 투과제는 양친매성(amphipathic)이다. 예시적인 투과제는 tat 또는 안테노페디아와 같은 펩티드이다. 투과제가 펩티드인 경우, 그것은, 펩티드 모방체, 인버토머(invertomer), 비펩티드 또는 슈도펩티드 결합 및 D-아미노산의 이용을 포함하여, 변형될 수 있다. 나선형 투과제는, 바람직하게는 친유성 및 소유성 상을 가지는 알파-나선형 투과제가 바람직하다.

[0378] 리간드는 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 펩티드 모방체(또한, 본 명세서에서, 올리고펩티드 모방체로도 지칭됨)는, 천연 펩티드와 유사한 소정의 3차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. iRNA 제제로의 펩티드 및 펩티드 모방체의 부착은, 예를 들어, 세포 인식 및 흡수의 향상에 의해, iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티드 모방체 모이어티는 약 5 내지 50개의 아미노산 길이, 예컨대 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0379] 펩티드 또는 펩티드 모방체는, 예를 들어, 세포 투과 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속된 펩티드 또는 가교성 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안으로, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(membrane translocation sequence)(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 26)을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 27))는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오티드 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 운반할 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 28)) 및 드로소필라 안테나페디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 29))로부터의 서열이 전달 펩티드로서 작용할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티드 모방체는 파지-디스플레이 라이브러리 또는 1-비드-1-화합물(one-bead-one-compound)(OBOC) 조합 라이브러리로부터 확인되는 펩티드와 같이, 무작위 DNA 서열에 의해 인코딩될 수 있다(문헌[Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991]). 세포 표적화를 위해, 혼입된 단량체 단위를 통해, dsRNA 제제로 테더링된 펩티드 또는 펩티드 모방체의 예에는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 모방체가 있다. 펩티드 모이어티는 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산 길이 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는, 안정성을 증가시키거나, 또는 입체구조적 특성을 유도하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에서 기술되는 구조적 변형 중 임의의 것이 이용될 수 있다.

[0380] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직(들)으로의 표적화의 촉진을 위해, 변형, 예컨대 글리코실화 또는 메틸화될 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티드 모방체에는 합성 RGD 모방체뿐만 아니라 D-아미노산이 포함될 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티가 이용될 수 있다. 이러한 리간드의 바람직한 컨쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적으로 한다.

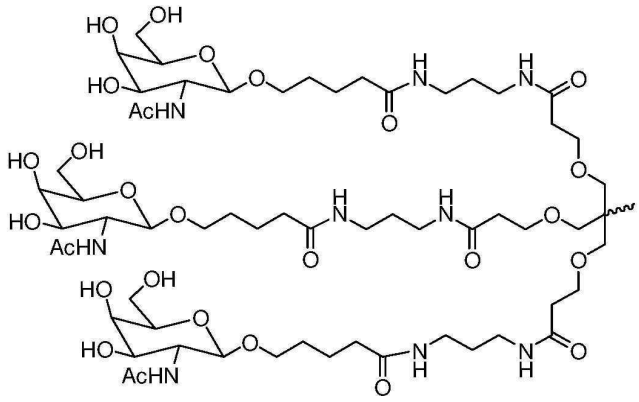
[0381] "세포 투과 펩티드"는 세포, 예컨대 박테리아 또는 진균 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유동물 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는 예를 들어, α-나선형 선형 펩티드(예컨대 LL-37 또는 세로핀 P1), 이황화 결합-함유 펩티드(예컨대 α-디펜신, β-디펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 1 또는 2개의 우세 아미노산만을 포함하는 펩티드(예컨대 PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 펩티드는 또한 핵 국소화 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩티드는, SV40 거대 T 항원의 NLS 및 HIV-1 gp41의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래된 MPG와 같은 이분 양친매성 펩티드(bipartite amphipathic peptide)일 수 있다(문헌[Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003]).

[0382] *C. 탄수화물 컨쥬게이트*

[0383] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에 있어서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 추가로 포함한다. 탄수화물 컨쥬게이트된 iRNA는 본 명세서에서 기술되는 바와 같이, 생체내 치료용으로 적절한 조성물뿐만 아니라 핵산의 생체내 전달에 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 "탄수화물"은, 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 적어도 6개의 탄소 원자(선형, 분지형 또는 환형일 수 있음)를 가지는 하나 이상의 단당류 단위로 구성된 탄수화물 자체인 화합물; 또는, 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 적어도 6개의 탄소 원자(선형, 분지형 또는 환형일 수 있음)를 각각 가지는 하나 이상의 단당류 단위로 구성된 탄수화물 모이어티를 그의 일부로서 가지는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물에는 당(약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 단위를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 및 올리고당) 및, 전분, 글리코겐, 셀룰로오스 및 다당류 검과 같은 다당류가 포함된다. 구체적 단당류에는 HBV 및 상기(예컨대 HBV, C6, C7 또는 C8) 당이 포함되며; 이당류 및 삼당류에는 2 또는 3개의 단당류 단위를 가지는 당(예컨대 HBV, C6, C7 또는 C8)이 포함된다.

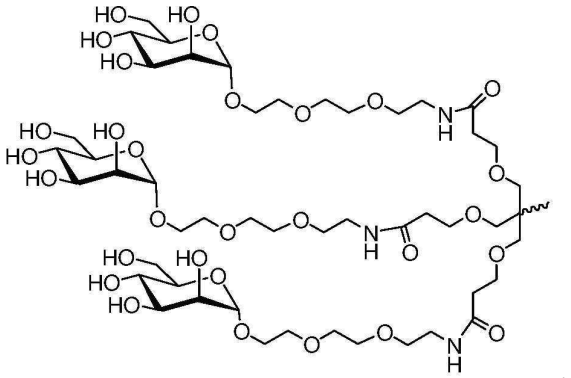
[0384] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0385] [화학식 II]

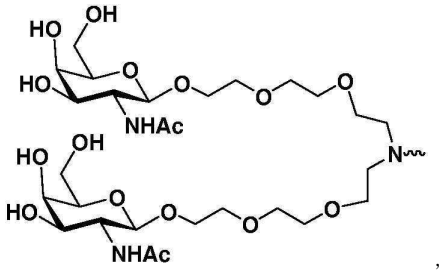
[0386] 

,

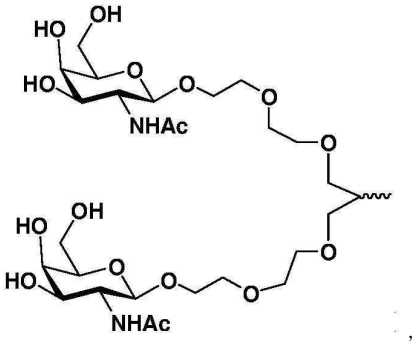
[0387] [화학식 III]

[0388] 

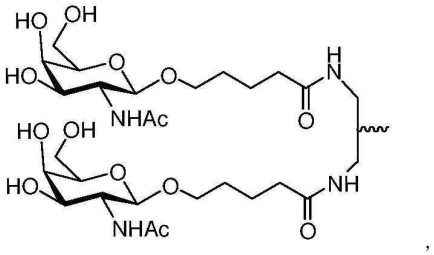
[0389] [화학식 IV]

[0390] 

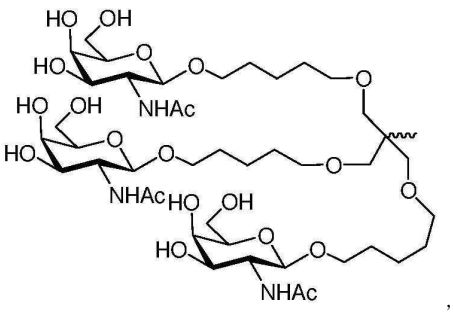
[0391] [화학식 V]

[0392] 

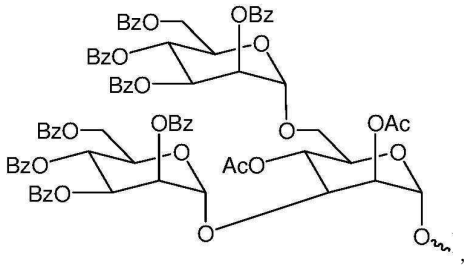
[0393] [화학식 VI]

[0394] 

[0395] [화학식 VII]

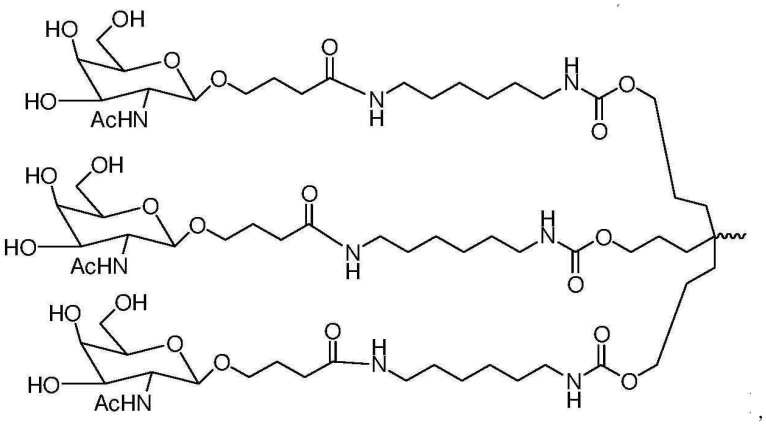
[0396] 

[0397] [화학식 VIII]



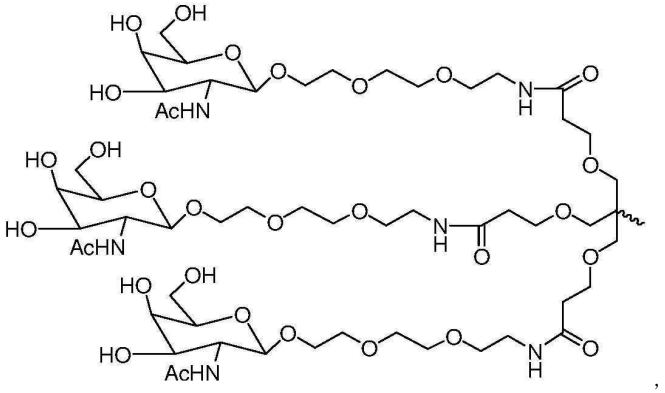
[0398]

[0399] [화학식 IX]



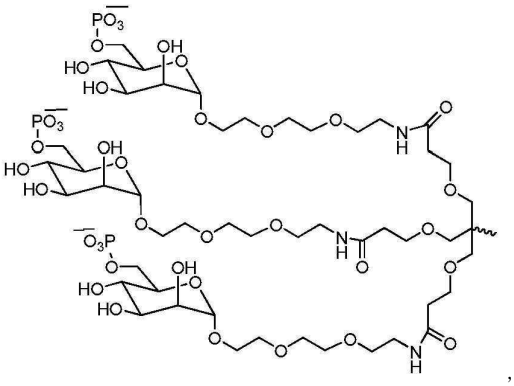
[0400]

[0401] [화학식 X]



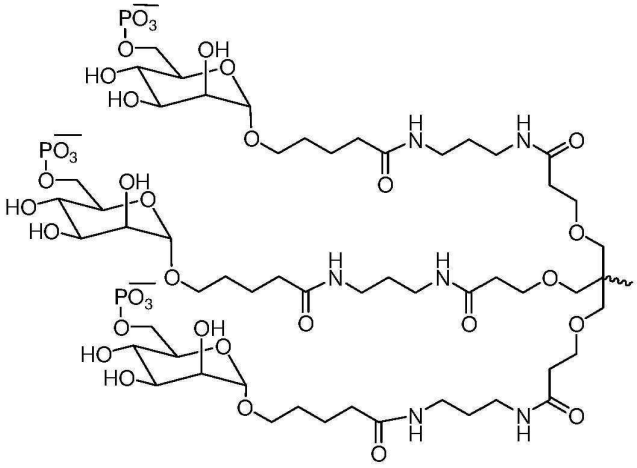
[0402]

[0403] [화학식 XI]



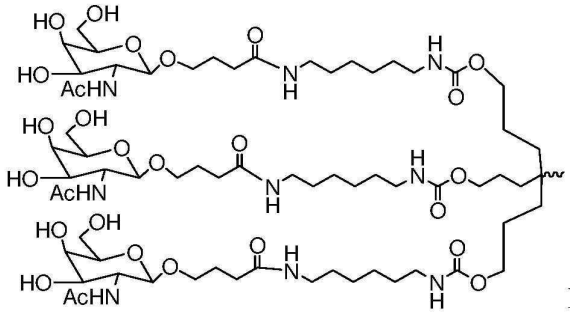
[0404]

[0405] [화학식 XII]



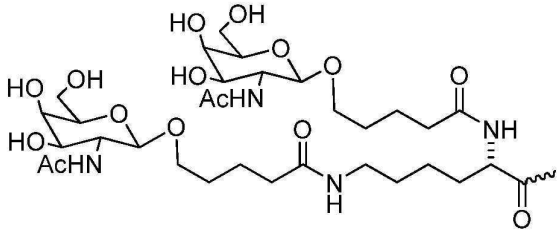
[0406] ,

[0407] [화학식 XIII]



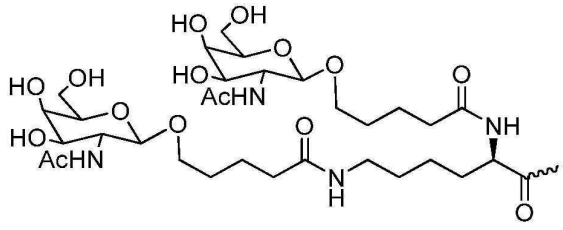
[0408] ,

[0409] [화학식 XIV]



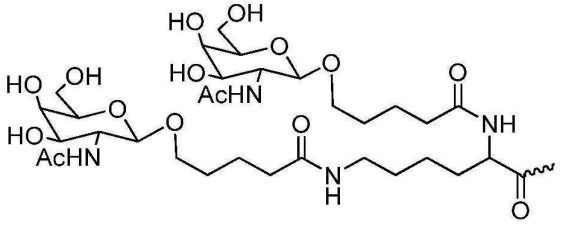
[0410] ,

[0411] [화학식 XV]



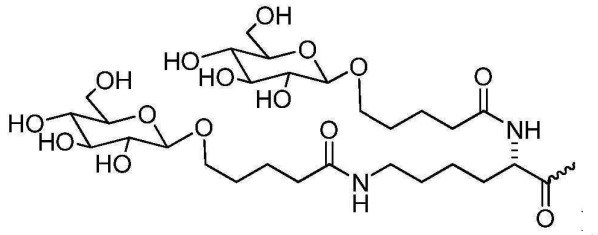
[0412] ,

[0413] [화학식 XVI]

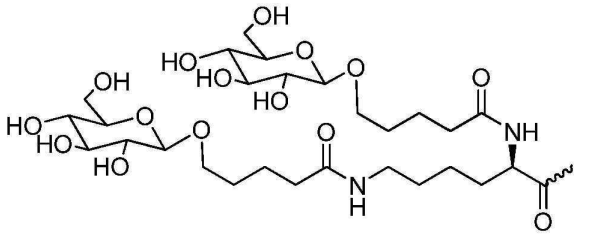


[0414] ,

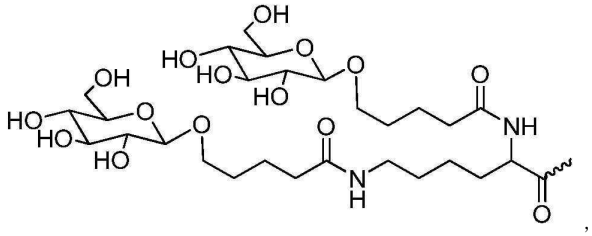
[0415] [화학식 XVII]

[0416]  ,

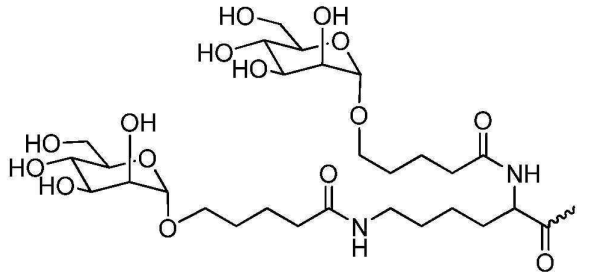
[0417] [화학식 XVIII]

[0418]  ,

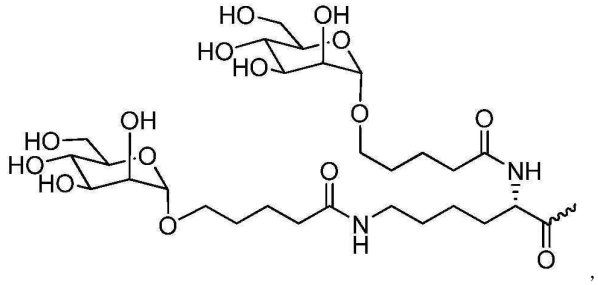
[0419] [화학식 XIX]

[0420]  ,

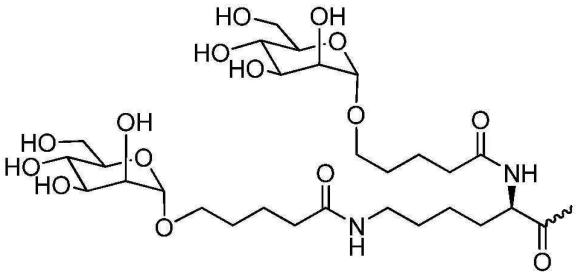
[0421] [화학식 XX]

[0422]  ,

[0423] [화학식 XXI]

[0424]  ,

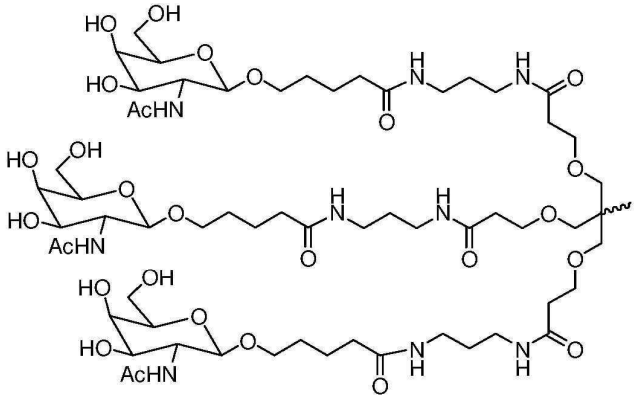
[0425] [화학식 XXII]



[0426] .

[0427] 일 구현예에서, 다당류는 다음과 같은 N-아세틸갈락토사민이다:

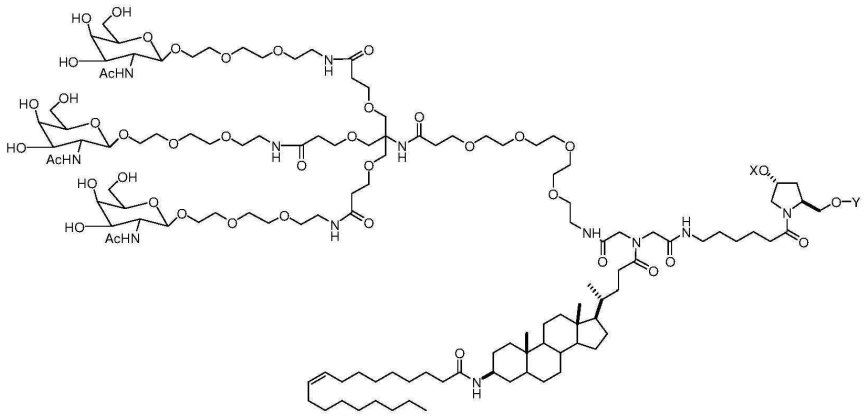
[0428] [화학식 II]



[0429] .

[0430] 본 명세서에서 기술되는 구현예에서 사용하기 위한 또 다른 대표적 탄수화물 컨쥬게이트에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기의 것이 포함된다:

[0431] [화학식 XXIII]



[0432]

[0433] 상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0434] 본 발명의 특정 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 1가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 일부 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 2차 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 3차 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다.

[0435] 일 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 iRNA 제제에 부착된 하나의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 각각 독립적으로 복수의 1가 링커를 통해 복수의 이중 가닥 RNAi 제제의 뉴클레오티드에 부착된 복수(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다.

[0436] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 비단속된 뉴클레오티드의 쇄에 의해 연결되어 복수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내의 각각의 쌍을 형성하지

않은 뉴클레오티드는 독립적으로 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함할 수 있다.

[0437] 일부 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트에는, 이에 제한되는 것은 아니나, PK 조절제 및/또는 세포 투과 펩티드와 같은, 전술된 바와 같은 하나 이상의 추가적 리간드가 추가로 포함된다.

[0438] 본 발명에서 사용하기에 적절한 추가적 탄수화물 컨쥬게이트에는, 본 명세서에서 그의 전체 내용이 각각 참조로 포함되는 PCT 공보 WO 2014/179620호 및 WO 2014/179627호에 기술된 것들이 포함된다.

[0439] *D. 링커*

[0440] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기술되는 컨쥬게이트 또는 리간드는, 절단 가능하거나 비-절단 가능할 수 있는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다.

[0441] 용어 "링커" 또는 "연결기"는, 화합물의 2개의 부분을 연결시키는, 예를 들어, 화합물의 2개의 부분을 공유적으로 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 전형적으로, 직접 결합 또는 산소 또는 황과 같은 원자, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH 또는 원자 사슬, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알키닐헤테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴과 같은 단위를 포함하며, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릭에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며; R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 일 구현예에서, 링커는 약 1 내지 24개의 원자, 2 내지 24개, 3 내지 24개, 4 내지 24개, 5 내지 24개, 6 내지 24개, 6 내지 18개, 7 내지 18개, 8 내지 18개의 원자, 7 내지 17개, 8 내지 17개, 6 내지 16개, 7 내지 16개, 또는 8 내지 16개의 원자이다.

[0442] 절단 가능한 연결기는, 세포 밖에서는 충분히 안정하지만, 표적 세포로 유입되는 경우, 절단되어, 링커가 고정하는 2개의 부분을 방출하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 절단 가능한 연결기는, 대상체의 혈액 내에서 또는 (예컨대 혈액 또는 혈청 내에서 발견되는 조건을 모방하거나 또는 그를 나타내도록 선택될 수 있는) 제2 기준 조건하에서보다, 표적 세포 내에서 또는 (예컨대 세포내 조건을 모방하거나 또는 그를 나타내도록 선택될 수 있는) 제1 기준 조건하에서, 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 이상 또는 적어도 약 100배 더 빠르게 절단된다.

[0443] 절단 가능한 연결기는 절단 제제, 예컨대 pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 제제는 혈청 또는 혈액 내에서보다 세포 내에서 더 우세하거나 더 높은 수준 또는 활성으로 관찰된다. 이러한 분해 제제의 예에는, 예컨대 환원에 의해, 산화환원 절단 가능 연결기를 분해할 수 있는, 세포 내에 존재하는 메르캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 비롯하여, 특정 기질에 대하여 선택되거나, 또는, 기질 특이성이 없는 산화환원제; 에스테라제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 제제, 예컨대 5 이하의 pH를 초래하는 엔도솜 또는 제제; 일반 산으로 작용함으로써, 산 절단 가능한 연결기를 가수분해하거나 또는 분해할 수 있는 효소, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다제 및 포스파타제가 포함된다.

[0444] 이황화 결합과 같은 절단 가능한 연결기는 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 반면, 세포 내 평균 pH는 이보다 다소 더 낮은 약 7.1 내지 7.3의 범위이다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위의 더욱 산성인 pH를 가지며, 리소좀은 약 5.0의 좀 더 산성인 pH를 가진다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단되는 절단 가능한 연결기를 가짐으로써, 리간드로부터 세포 내측 또는 세포의 원하는 구획 내로 양이온성 지질을 방출할 것이다.

[0445] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단 가능한 연결기를 포함할 수 있다. 링커 내로 혼입되는 절단 가능한 연결기의 유형은 표적화되는 세포에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 간-표적화 리간드는, 에스테르기를 포함하는 링커를 통해, 양이온성 지질에 결합할 수 있다. 간 세포는 에스테라제가 풍부하며, 따라서, 링커는, 에

스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형 내에서보다 간 세포에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라제가 풍부한 기타 세포-유형에는 폐, 신장 피질 및 고환 세포가 포함된다.

[0446] 펩티드 결합을 포함하는 링커는, 간 세포 및 윤활막 세포와 같이, 펩티다제가 풍부한 세포 유형을 표적으로 하는 경우에 이용될 수 있다.

[0447] 일반적으로, 절단 가능한 후보 연결기의 적합성은, 후보 연결기를 절단하는 분해 제제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써, 평가될 수 있다. 또한, 혈액 내에서 또는 기타 비-표적 조직과 접촉하는 경우, 절단에 저항하는 절단 가능한 후보 연결기의 능력을 시험하는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 제1 조건이 표적 세포 내에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건이 기타 조직 또는 생물학적 유체, 예컨대 혈액 또는 혈청 내에서의 절단을 나타내도록 선택되는 것인 제1 조건 및 제2 조건 사이의 상대적 절단 민감성이 측정될 수 있다. 당해 평가는 무세포계에서, 세포내, 세포 배양액 내, 기관 또는 조직 배양액 내, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서, 초기 평가를 실시하고, 전체 동물에서의 추가 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보 화합물은, 혈액 또는 혈청(또는, 세포 외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하에서)에 비해서, 세포(또는, 세포 내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 절단된다.

[0448] *i. 산화환원 절단 가능한 연결기*

[0449] 일 구현예에서, 절단 가능한 연결기는 산화 또는 환원시에 절단되는 산화환원 절단 가능한 연결기이다. 환원적 절단 가능한 연결기의 일 예에는 이황화 연결기(-S-S-)가 있다. 후보 절단 가능 연결기가 적절한 "환원적으로 절단 가능한 연결기"인지 또는, 예를 들면, 특정 iRNA 모이어티 및 특정 표적화 제제와 사용하기에 적절한지 여부를 결정하기 위해, 본 명세서에서 기술되는 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들어, 세포, 예컨대 표적 세포 내에서 관찰될 수 있는 절단 속도를 모방하는, 해당 분야에 알려진 시약을 이용한 기타 환원제, 또는 디티오트레이톨(DTT)과의 인큐베이션에 의해, 후보를 평가할 수 있다. 또한, 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건하에서, 후보를 평가할 수 있다. 한가지 경우, 후보 화합물은 혈액 내에서 최대 약 10% 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은, 혈액(또는, 세포 외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하에서)과 비교하여, 세포 내(또는, 세포 내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건)에서, 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 분해된다. 세포 외 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교하여, 세포 내 매질을 모방하도록 선택된 조건하에서, 표준 효소 동력학 분석을 이용하여, 후보 화합물의 절단 속도를 측정할 수 있다.

[0450] *ii. 포스페이트-기반의 절단 가능한 연결기*

[0451] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 포스페이트-기반의 절단 가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트-기반의 절단 가능한 연결기는, 포스페이트 기를 분해하거나 또는 가수분해하는 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 포스페이트 기를 절단하는 제제의 예에는 세포 내 포스파타제와 같은 효소가 있다. 포스페이트-기반의 연결기의 예에는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-가 있다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 평가할 수 있다.

[0452] *iii. 산 절단 가능한 연결기*

[0453] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 산 절단 가능한 연결기를 포함한다. 산 절단 가능한 연결기는, 산성 조건하에서 절단되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 절단 가능한 연결기는 약 6.5 이하(예컨대 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0 이하)의 pH를 가지는 산성 환경에서 또는, 일반 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 엔도솜 및 리소좀과 같은 특이적으로 낮은 pH의 세포 기관은 산 절단 가능한 연결기의 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단 가능한 연결기의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하이드라존, 에스테르 및 아미노산의 에스테르가 포함된다. 산 절단 가능한 기는 일반식 -C=NN-, C(O)O, 또는 -OC(O)을 가질 수 있다. 바람직한 구현예는, 에스테르(알콕시 기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴기, 치환된 알킬기 또는 삼차 알킬기, 예를 들어 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 이용하여, 평가할 수 있다.

[0454] *iv. 에스테르-기반의 연결기*

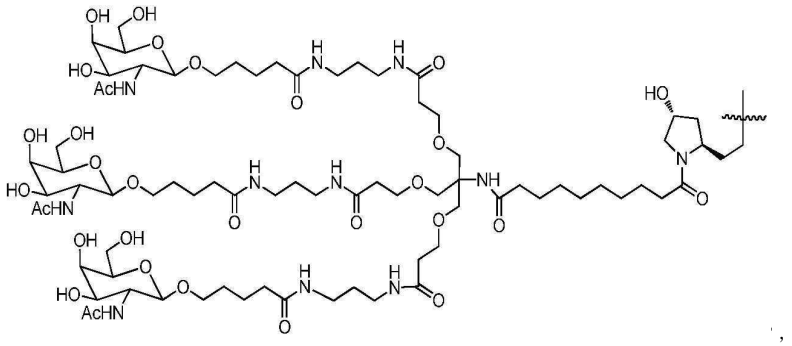
[0455] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기를 포함한다. 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기는 세포 내에서 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르가 포함된다. 에스테르 절단 가능한 연결기는 일반식 -C(O)O-, 또는 -OC(O)-을 가진다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 평가할 수 있다.

[0456] *v. 펩티드-기반의 절단기*

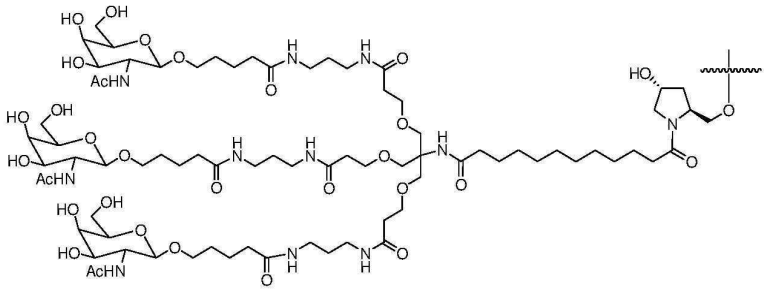
[0457] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 펩티드-기반의 절단 가능한 연결기를 포함한다. 펩티드-기반의 절단 가능한 연결기는 세포 내에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드-기반의 절단 가능한 연결기는, 아미노산 사이에 형성되어, 올리고펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성시키는 펩티드 결합이다. 펩티드-기반의 절단 가능한 기는 아미드 기(-C(O)NH-)를 포함하지 않는다. 아미드 기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에 형성될 수 있다. 펩티드 결합은, 아미노산 사이에 형성되어, 펩티드 및 단백질을 생성시키는 아미드 결합의 특수 유형이다. 펩티드 기반의 절단기는 일반적으로, 아미노산 사이에 형성되어, 펩티드 및 단백질을 생성시키는 펩티드 결합(즉, 아미드 결합)에 한정되며, 전체 아미드 작용기가 포함되지는 않는다. 펩티드-기반의 절단 가능한 연결기는 일반식 -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-를 가지며, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접 아미노산의 R 기이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 이용하여, 평가할 수 있다.

[0458] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이트된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커와의 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비제한적 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기의 것이 포함된다:

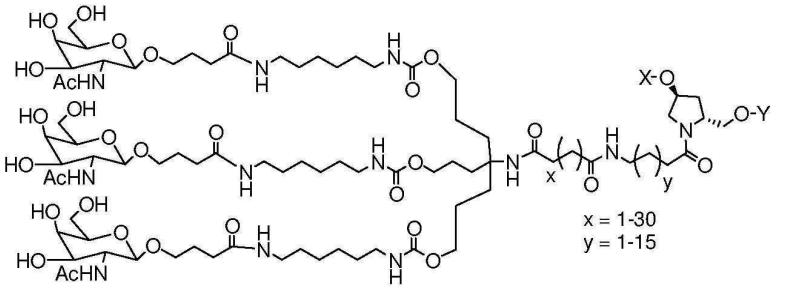
[0459] [화학식 XXIV]

[0460]  ,

[0461] [화학식 XXV]

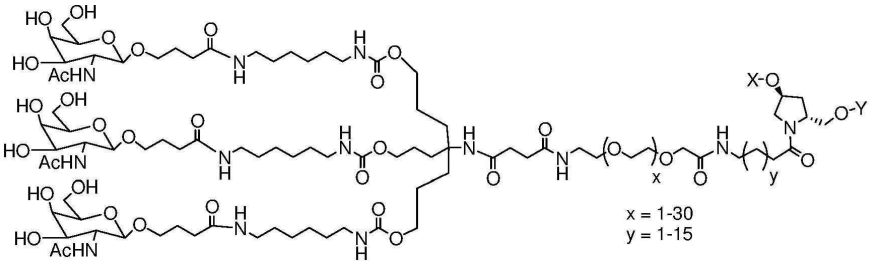
[0462]  ,

[0463] [화학식 XXVI]

[0464] 

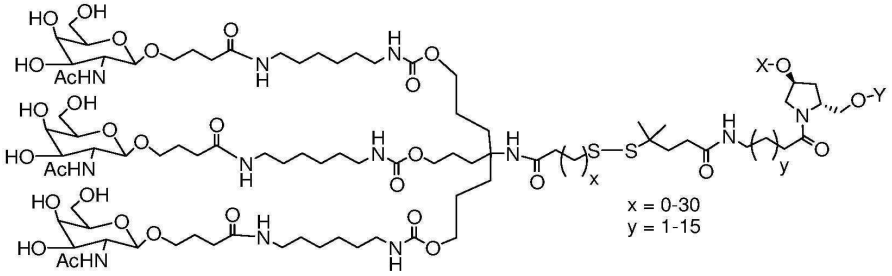
,

[0465] [화학식 XXVII]

[0466] 

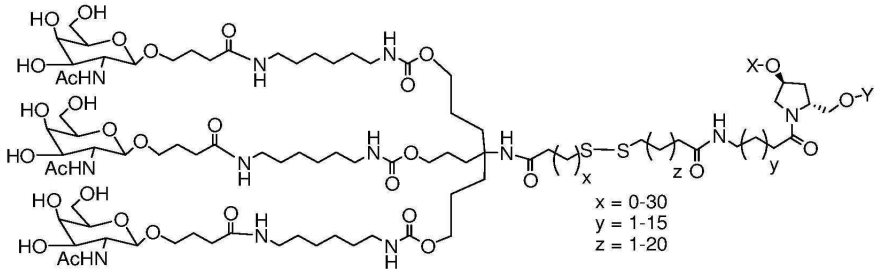
,

[0467] [화학식 XXVIII]

[0468] 

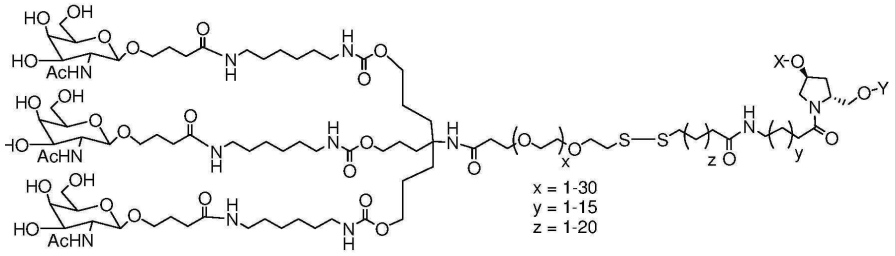
,

[0469] [화학식 XXIX]

[0470] 

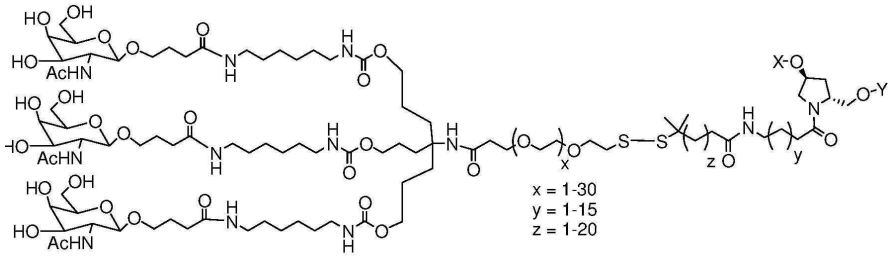
,

[0471] [화학식 XXX]

[0472] 

, 및

[0473] [화학식 XXXI]



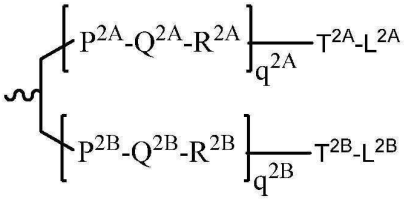
[0474]

[0475] 상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

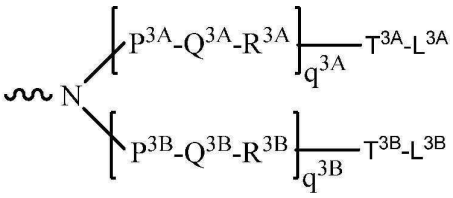
[0476] 본 발명의 조성물 및 방법의 특정 구현예에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 "GalNAc"(N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

[0477] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 화학식 XXXII 내지 화학식 XXXV 중 어느 하나에 제시된 구조의 군으로부터 선택되는 2가 또는 3가 분지형 링커에 컨쥬게이트된다:

[0478] [화학식 XXXII] [화학식 XXXIII]

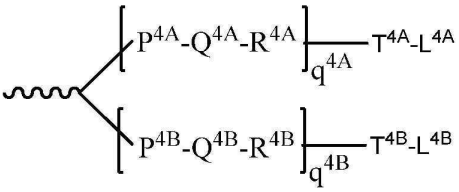


[0479] ,

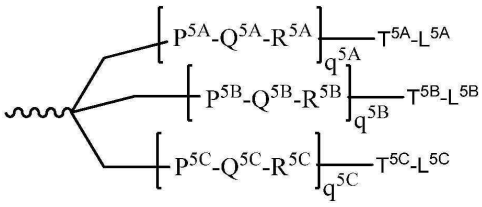


,

[0480] [화학식 XXXIV] [화학식 XXXV]



[0481] ,



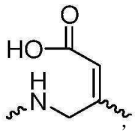
[0482] 상기 식에서:

[0483] q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 각각의 경우 독립적으로 0 내지 20을 나타내며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있고;

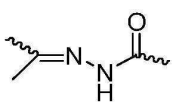
[0484] P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}는 각각의 경우 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이며;

[0485] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 각각의 경우 독립적으로 존재하지 않거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R"), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며;

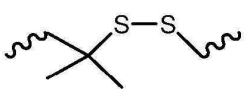
[0486] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 각각의 경우 각각 독립적으로 존재하지 않거나, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, $-C(O)-CH(R^a)-NH-$, CO, CH=N-O,



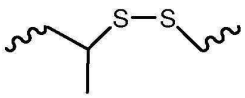
,



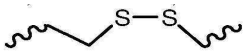
,



,



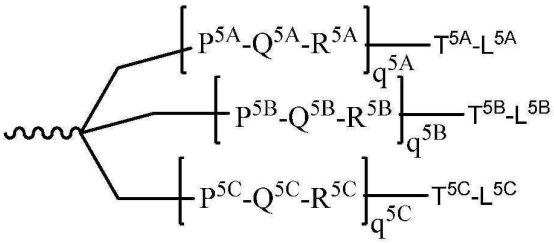
,



, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0487] L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 리간드를 나타내며; 즉 각각의 경우 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당, 또는 다당류를 나타내고; R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 컨쥬게이트 GalNAc 유도체, 예를 들어, 화학식 XXXV의 것은, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제와 이용하기에 특히 유용하다:

[0488] [화학식 XXXV]

[0489] 

[0490] 상기 식에서, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 단당류, 예를 들어 GalNAc 유도체를 나타낸다.

[0491] 적절한 2가 및 3가 분지형 링커 기 컨쥬게이트 GalNAc 유도체의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 II, VII, XI, X, 및 XIII로서 상기에서 인용된 구조가 포함된다.

[0492] RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제4,828,979호; 제4,948,882호; 제5,218,105호; 제5,525,465호; 제5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,578,717, 5,580,731호; 제5,591,584호; 제5,109,124호; 제5,118,802호; 제5,138,045호; 제5,414,077호; 제5,486,603호; 제5,512,439호; 제5,578,718호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,605,735호; 제4,667,025호; 제4,762,779호; 제4,789,737호; 제4,824,941호; 제4,835,263호; 제4,876,335호; 제4,904,582호; 제4,958,013호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,245,022호; 제5,254,469호; 제5,258,506호; 제5,262,536호; 제5,272,250호; 제5,292,873호; 제5,317,098호; 제5,371,241호, 제5,391,723호; 제5,416,203호, 제5,451,463호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,514,785호; 제5,565,552호; 제5,567,810호; 제5,574,142호; 제5,585,481호; 제5,587,371호; 제5,595,726호; 제5,597,696호; 제5,599,923호; 제5,599,928호 및 제5,688,941호; 제6,294,664호; 제6,320,017호; 제6,576,752호; 제6,783,931호; 제6,900,297호; 제7,037,646호; 제8,106,022호가 포함된다.

[0493] 주어진 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며, 사실상, 상술한 변형 중 하나를 초과하는 변형이 단일 화합물 내 또는, 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오시드에 혼입될 수 있다. 본 발명에는 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물이 포함된다.

[0494] 본 발명의 맥락상, "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는, 각각이 적어도 하나의 단량체 단위, 즉, dsRNA 화합물의 경우, 뉴클레오티드로 구성된 2개 이상의 화학적으로 구별되는 영역을 포함하는 iRNA 화합물, 바람직하게는, dsRNA이다. 이들 iRNA는 전형적으로, iRNA에 뉴클레아제 분해에 대한 내성의 증가, 세포 흡수의 증가 및/또는 표적 핵산에 대한 결합 친화성의 증가가 부여되도록, RNA가 변형된 적어도 하나의 영역을 포함한다. iRNA의 추가적 영역은 RNa:DNA 또는 RNA:RNA 혼성체를 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예로서, RNase H는, RNA:DNA 듀플렉스의 RNa 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화에 의해, RNA 표적의 절단이 초래되고, 따라서, 유전자 발현의 iRNA의 억제 효율이 현저히 향상된다. 결과적으로, 동일한 표적 영역에 혼성화하는 포스포로티오에이트 데옥시 dsRNA에 비해서, 키메라 dsRNA가 사용되는 경우, 더 짧은 iRNA에 의해, 유사한 결과를 종종 얻을 수 있다. RNA 표적의 절단은 겔 전기영동 및 필요한 경우, 해당 분야에 공지된 관련 핵산 혼성화 기술에 의해 통상적으로 검출될 수 있다.

[0495] 특정한 경우, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해, 다수의 비-리간드 분자가 iRNA에 컨쥬게이트되었으며, 이러한 컨쥬게이션의 수행 절차는 과학 문헌에서 입수할 수 있다. 이러한 비-리간드 모이어티에는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤(문헌[Kubo, T et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 2007, 365(1):54-61]; 문헌[Letsinger et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:6553]), 콜산(문헌[Manoharan et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4:1053]), 티오에테르, 예컨대 헥실-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., *Ann NY Acad Sci*, 1992, 660:306]; 문헌[Manoharan et al., *Bioorg*

Med Chem Let, 1993, 3:2765]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser et al., *Nucl Acids Res*, 1992, 20:533]), 지방족 사슬, 예컨대 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., *EMBO J*, 1991, 10:111]; 문헌[Kabanov et al., *FEBS Lett*, 1990, 259:327]; 문헌[Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75:49]), 인지질, 예컨대 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651]; 문헌[Shea et al., *Nucl Acids Res*, 1990, 18:3777]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1264:229]), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277:923])가 포함된다. 이러한 RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허가 상기에 열거되어 있다. 전형적 컨쥬게이션 프로토콜에는, 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링커를 보유하는 RNA의 합성이 포함된다. 그 후, 아미노기를, 적절한 커플링 시약 또는 활성화 시약을 이용하여, 컨쥬게이션되는 분자와 반응시킨다. 컨쥬게이션 반응은, 고체 지지체에 여전히 결합되어 있는 RNA를 이용하거나 또는, RNA의 절단 후 용액 상(phase)에서 수행할 수 있다. HPLC에 의한 RNA 컨쥬게이트의 정제에 의해, 전형적으로 순수한 컨쥬게이트가 제공된다.

[0496] **V. 본 발명의 iRNA의 전달**

[0497] 본 발명의 iRNA의 세포, 예컨대 인간 대상체와 같은 대상체(예컨대 접촉 활성화 경로 유전자 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병증을 가지는 대상체와 같은 이를 필요로 하는 대상체) 내의 세포로의 전달은 다수의 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들면, 전달은, 시험관내 또는 생체내에서, 세포를 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체내 전달은 또한, iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 직접 수행될 수 있다. 대안적으로, 생체내 전달은, iRNA를 인코딩하고 그의 발현을 유도하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써, 간접적으로 수행될 수 있다. 이들 대안은 하기에서 추가로 논의된다.

[0498] 일반적으로, (시험관내 또는 생체내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법이 본 발명의 iRNA와 사용하기 위해 채용될 수 있다(예컨대 본 명세서에서 그 전체 내용이 참조로 포함되는, 문헌[Akhtar S. and Julian RL.,(1992) Trends Cell. Biol. 2(5): 139-144] 및 WO94/02595호 참조). 생체내 전달에 있어서, iRNA 분자 전달을 위해 고려되는 인자에는, 예를 들면, 전달 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 억제 및 표적 조직 내의 전달 분자의 축적이 포함된다. iRNA의 비-특이적인 효과는, 국소 투여에 의해, 예를 들면, 조직으로의 직접 주사 또는 이식 또는 제조물의 국소 투여에 의해 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 제제의 국소 농도를 최대화하고, 달리는, 제제에 의해 유해할 수 있거나, 또는 제제를 분해할 수 있는 전신 조직으로의 제제의 노출을 제한하며, 더욱 소량의 iRNA 분자의 총 투여량이 투여될 수 있도록 한다. 몇몇의 연구에 의해, iRNA가 국소 투여되는 경우, 유전자 생성물의 성공적인 녹다운(knockdown)이 나타났다. 예를 들면, 사이노몰거스 원숭이에서, 유리체내 주사(문헌[Tolentino, MJ., et al. (2004) *Retina* 24:132-138]) 및 마우스에서 망막하 주사(문헌[Reich, SJ., et al. (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216])에 의한 VEGF dsRNA의 안구내 전달에 의해, 두 경우 모두, 연령 관련 황반 변성의 실험적 모델에서 혈관신생이 억제되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스에서, dsRNA의 직접적인 종양내 주사에 의해, 종양 용적이 감소하고(문헌[Pille, J, et al. (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274]), 종양 보유 마우스의 생존이 연장될 수 있다(문헌[Kim, WJ., et al. (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350]; 문헌[Li, S., et al. (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523]). RNA 간섭에 의해, 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달(문헌[Dorn, G, et al. (2004) *Nucleic Acids* 32:e49]; 문헌[Tan, PH, et al. (2005) *Gene Ther* 12:59-66]; 문헌[Makimura, H, et al. (2002) *BMC Neurosci* 3:18]; 문헌[Shishkina, GT, et al. (2004) *Neuroscience* 129:521-528]; 문헌[Thakker, ER, et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17270-17275]; 문헌[Akaneya,Y, et al. (2005) *J Neurophysiol* 93:594-602]) 및 비강 내 투여에 의한 폐로의 국소 전달(문헌[Howard, KA, et al. (2006) *Mol Ther* 14:476-484]; 문헌[Zhang, X, et al. (2004) *J Biol Chem* 279:10677-10684]; 문헌[Bitko, V, et al. (2005) *Nat Med* 11:50-55])이 또한 성공적인 것으로 밝혀졌다. 질환 치료를 위한 iRNA의 전신 투여에 있어서, RNA는 변형되거나, 또는, 대안적으로, 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있으며; 두 가지 방법 모두, 생체내에서, 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의한 dsRNA의 신속한 분해를 억제하는 작용을 한다. RNA 또는 약제학적 담체의 변형은 또한 iRNA 조성물의 표적 조직으로의 표적화를 가능하게 할 수 있으며, 원치 않는 표적외 효과를 회피할 수 있게 한다. iRNA 분자는, 세포 흡수를 향상시키고, 분해를 억제하기 위해, 콜레스테롤과 같은 친유성 기로의 화학적 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다. 예를 들면, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 컨쥬게이트된 ApoB에 대해 유도된 iRNA를 마우스에 전신 주사하였으며, 간 및 빈 창자 둘 모두에서, apoB mRNA의 녹다운이 초래되었다(문헌[Soutschek, J., et al. (2004) *Nature* 432:173-178]). iRNA의 압타머로의 컨쥬게이션은 전립선암 마우스 모델에서, 종양 성장을 억제하고, 종양 퇴화를 매개하는 것이 밝혀졌다

(문헌[McNamara, JO., et al. (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015]). 대안적 구현예에서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포좀 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양전하의 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음전하)의 결합을 용이하게 하고, 또한, 음전하를 띠는 세포막에서의 상호작용을 향상시켜, 세포에 의한 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게 한다. 양이온성 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나, 또는 iRNA를 내포하는 소낭 또는 미셀(micelle)을 형성하도록, 유도될 수 있다(예컨대 문헌[Kim SH., et al. (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116] 참조). 소낭 또는 미셀의 형성은, 전신 투여되는 경우, iRNA의 분해를 추가로 억제한다. 양이온성 iRNA 복합체의 제조 및 투여 방법은 완전히 해당 분야의 숙련자의 능력 내이다(예컨대 본 명세서에서, 그 전체 내용이 참조로서 포함되는 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766]; 문헌[Verma, UN., et al. (2003) Clin. *Cancer Res.* 9:1291-1300]; 문헌[Arnold, AS et al. (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205] 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비제한적인 예에는 DOTAP(상기 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003)]; 상기 문헌[Verma, UN., et al. (2003)]), 올리고펙타민, "고체 핵산 지질 입자"(문헌[Zimmermann, TS., et al. (2006) *Nature* 441:111-114]), 카르디올리핀(문헌[Chien, PY., et al. (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328]; 문헌[Pal, A., et al. (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091]), 폴리에틸렌이민(문헌[Bonnet ME., *et al* (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print]; 문헌[Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659]), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩티드(문헌[Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487]) 및 폴리아미도아민(문헌[Tomalia, DA., et al. (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67]; 문헌[Yoo, H., et al. (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804])이 포함된다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해, 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의 약제학적 조성물 및 투여 방법은, 본 명세서에서 그 전체 내용이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,427,605호에서 찾아 볼 수 있다.

[0499] *A. 본 발명의 iRNA를 인코딩하는 벡터*

[0500] 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA는, DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예컨대 문헌[Couture, A, et al., *TIG.* (1996), 12:5-10]; Skillern, A. 등, 국제 PCT 공보 WO 00/22113호, Conrad, 국제 PCT 공보 WO 00/22114호, 및 Conrad, 미국 특허 제6,054,299호 참조). 발현은, 사용된 특정 작제물 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라, 일시적(수 시간 내지 수 주)일 수 있거나, 또는 지속적(수 주 내지 수 개월 이상)일 수 있다. 이들 트랜스유전자는, 통합(integrating) 또는 비-통합 벡터일 수 있는 선형 작제물, 환상 플라스미드, 또는 바이러스 벡터로서 도입될 수 있다. 트랜스유전자는 또한, 염색체 외 플라스미드로서 유전될 수 있도록 작제될 수 있다(문헌[Gassmann, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292]).

[0501] iRNA의 각각의 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 개별 가닥들이 발현되어, 예를 들어, dsRNA가 생성되는 경우, 2개의 개별 발현 벡터는 표적 세포로 (예컨대 트랜스펙션 또는 감염에 의해) 동시 도입될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각각의 개별 가닥은, 둘 모두 동일한 발현 플라스미드 상에 위치하는 프로모터에 의해 전사될 수 있다. 일 구현예에서, dsRNA는, 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 연결된 역위 반복(inverted repeat) 폴리뉴클레오티드로서 발현되어, dsRNA가 스템 및 루프 구조를 갖게 한다.

[0502] iRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다. 진핵 세포와 양립 가능한 발현 벡터, 바람직하게는 척추동물 세포와 양립 가능한 발현 벡터는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, iRNA의 발현을 위한 재조합 작제물의 생성에 이용할 수 있다. 진핵 세포 발현 벡터는 해당 분야에 널리 공지되어 있으며, 다수의 상업적 공급원으로부터 입수 가능하다. 전형적으로, 원하는 핵산 세그먼트의 삽입을 위한 편리한 제한 부위를 포함하는 이러한 벡터가 제공된다. iRNA 발현 벡터의 전달은, 정맥 내 또는 근육 내 투여에 의하거나, 환자로부터 외식(explantation)된 표적 세포로의 투여 후, 환자로의 재도입에 의해, 또는 원하는 표적 세포로의 도입을 가능하게 하는 기타 임의의 수단에 의해, 전신적으로 이루어질 수 있다.

[0503] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예컨대 올리고펙타민) 또는 비양이온성 지질 기반 담체(예컨대 Transit-TKO™)와의 복합체로서 표적 세포로 트랜스펙션될 수 있다. 일주일 이상의 기간에 걸친, 표적 RNA의 상이한 영역을 표적으로 하는 iRNA-매개 녹다운을 위한 다수의 지질 트랜스펙션이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 벡터의 숙주 세포로의 성공적 도입은 다양한 공지 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 일시적 트랜스펙션이 리포터, 예를 들어 녹색 형광 단백질(GFP)과 같은 형광 마커에 의해, 신호화될 수 있다. 생체 외의 세포의 안정된 트랜스펙션은, 하이그로마이신 B 내성과 같이, 특정 환경 인자(예컨대 항생제 및 약물)에 내성을 가지는 트랜스펙션된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 보장될 수 있다.

[0504] 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물에 의해, 사용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템에는, 이에 제한되는 것은 아

니나, (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 이에 제한되는 것은 아니나, 렌티바이러스 벡터, 몰로니 설치류 백혈병 바이러스 등을 비롯한 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노 관련 바이러스 벡터; (d) 단순 포진 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코르나바이러스 벡터; (i) 수두 바이러스 벡터, 예컨대 오르토폭스, 예를 들어 우두 바이러스 벡터 또는 조류두, 예컨대 카나리아 수두 또는 계두; 및 (j) 헬퍼(helper)-종속 또는 무력화(gutless) 아데노바이러스가 포함된다. 복제-결함 바이러스가 또한 유리할 수 있다. 상이한 벡터가 세포 게놈으로 혼입되거나 또는 혼입되지 않을 것이다. 작제물은, 필요에 따라, 트랜스펙션을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은, 에피솜 복제가 가능한 벡터, 예컨대 EPV 및 EBV 벡터로 혼입될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 일반적으로, 표적 세포에서의 iRNA의 발현을 보장하기 위해, 조절 요소, 예컨대 프로모터, 인핸서 등을 필요로 할 것이다. 벡터 및 작제물에 있어서, 고려되는 다른 양태가 하기에서 추가로 기술된다.

[0505] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 원하는 표적 세포 또는 조직 내에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 요소(프로모터, 인핸서 등)를 포함할 것이다. 구성성 또는 조절/유도성 발현을 제공하기 위해, 조절 요소를 선택할 수 있다.

[0506] iRNA의 발현은, 예를 들어, 특정 생리학적 조절제, 예컨대 순환 글루코스 수준 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써, 정밀하게 조절될 수 있다(문헌[Docherty et al., 1994, *FASEB J.* 8:20-24]). 세포 내에서 또는 포유동물 내에서, dsRNA 발현의 조절에 적절한 이러한 유도성 발현 시스템은, 예를 들면, 엑디손, 에스트로겐, 프로게스테론, 테트라사이클린, 화학적 이량체화 유도제 및 이소프로필-베타-D1-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 iRNA 트랜스유전자의 의도된 용도를 기반으로, 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있을 것이다.

[0507] iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터를 이용할 수 있다. 예를 들면, 레트로바이러스 벡터를 이용할 수 있다(문헌[Miller et al., *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)] 참조). 이들 레트로바이러스 벡터는 바이러스 게놈의 올바른 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 구성성분을 포함한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을, 환자로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝한다. 레트로바이러스 벡터에 대한 더욱 상세한 정보는, 예를 들면, 줄기 세포를 화학요법에 대해 더욱 내성이 되도록 하기 위하여, 조혈 줄기 세포로 mdr1 유전자를 전달하는 레트로바이러스 벡터를 이용하는 것에 대해 기술하는 문헌[Boesen et al., *Biotherapy* 6:291-302 (1994)]에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서의 레트로바이러스 벡터의 사용을 예시하는 기타 참조문헌에는 문헌[Clowes et al., *J Clin Invest* 93:644-651 (1994)]; 문헌[Kiem et al., *Blood* 83:1467-1473 (1994)]; 문헌[Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993)]; 및 문헌[Grossman and Wilson, *Curr Opin in Genetics and Devel* 3:110-114 (1993)]이 있다. 사용이 고려되는 렌티바이러스 벡터에는, 예를 들면, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제6,143,520호; 제5,665,557호; 및 제5,981,276호에 기술된 HIV 기반의 벡터가 포함된다.

[0508] 본 발명의 iRNA의 전달에 사용하기 위한 아데노바이러스가 또한 고려된다. 아데노바이러스는, 예컨대 유전자를 호흡 상피에 전달하기 위한, 특히 매력적인 비히클이다. 아데노바이러스가 호흡 상피에 천연적으로 감염되는 경우, 이들에 의해, 가벼운 질환이 야기된다. 아데노바이러스 기반의 전달 시스템의 다른 표적에는 간, 중추 신경계, 내피 세포 및 근육이 있다. 아데노바이러스는 비분할 세포를 감염시킬 수 있는 이점을 가진다. 문헌[Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)]에는 아데노바이러스 기반의 유전자 요법의 검토가 나타나 있다. 문헌[Bout et al., *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)]에는 레서스 원숭이의 호흡 상피에 유전자를 전달하기 위한, 아데노바이러스 벡터의 용도가 입증되어 있다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 다른 사용 사례는 문헌[Rosenfeld et al., *Science* 252:431-434 (1991)]; 문헌[Rosenfeld et al., *Cell* 68:143-155 (1992)]; 문헌[Mastrangeli et al., *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993)]; PCT 공보 WO94/12649호; 및 문헌[Wang, et al., *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)]에서 찾아 볼 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA의 발현에 적절한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터의 작제 방법 및 벡터의 표적 세포로의 전달 방법은 문헌[Xia H et al. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010]에 기술되어 있다.

[0509] 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터가 또한 본 발명의 iRNA의 전달에 사용될 수 있다(문헌[Walsh et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993)]; 미국 특허 제5,436,146호). 일 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터를 가지는 재조합 AAV 벡터로부터 2개의 개별적인 상보성 단일-가닥 RNA 분자로서 발현될 수 있다. 본 발명에서 특성화되는 dsRNA의 발현에 적절한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터의 작제 방법 및 벡터의 표적 세포로의 전달 방법은 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 문헌[Samulski R et al. (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101]; 문헌[Fisher K J et al. (1996), *J. Virol*, 70: 520-532]; 문헌[Samulski R et al. (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826]; 미국 특허 제5,252,479호;

미국 특허 제5,139,941호; 국제 특허 출원 WO 94/13788호; 및 국제 특허 출원 WO 93/24641호에 기술되어 있다.

[0510] 본 발명의 iRNA 전달에 적절한 또 다른 바이러스 벡터에는 수두 바이러스, 예를 들어 우두 바이러스, 예를 들면, 변형된 바이러스 앙카라(MVA) 또는 NYVAC와 같은 약독화된 우두, 계두 또는 카나리아 수두와 같은 조류두가 있다.

[0511] 바이러스 벡터의 지향성(tropism)은 벡터를 다른 바이러스의 외피 단백질 또는 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나, 필요에 따라, 상이한 바이러스 캡시드 단백질을 교체함으로써, 변형될 수 있다. 예를 들면, 렌티바이러스 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라 등의 표면 단백질로 슈도타이핑될 수 있다. AAV 벡터는, 벡터를 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 조작(engineering)함으로써, 상이한 세포를 표적으로 하도록 할 수 있으며; 예컨대 본 명세서에 전체 내용이 참조로서 포함되는 문헌 [Rabinowitz J E et al. (2002), *J Virol* 76:791-801]을 참조한다.

[0512] 벡터의 약제학적 제조물은 허용 가능한 희석제 중의 벡터를 포함할 수 있거나, 또는 유전자 전달 비히클이 매립되어 있는 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 완전한 유전자 전달 벡터가, 재조합 세포, 예컨대 레트로바이러스 벡터로부터 손상되지 않고 생성될 수 있는 경우, 약제학적 제조물은, 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포를 포함할 수 있다.

[0513] **VI. 본 발명의 약제학적 조성물**

[0514] 본 발명은 또한, 본 발명의 iRNA를 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. iRNA를 포함하는 약제학적 조성물은, 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자)의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 이러한 약제학적 조성물은 전달 방식을 기반으로 제형화된다. 일 예는 비경구 전달을 통해, 예컨대 피하(SC), 근육 내(IM) 또는 정맥 내(IV) 전달에 의해, 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 또 다른 예는, 예컨대 연속 펌프 주입에 의한, 예를 들어, 뇌로의 주입에 의한 뇌실질로의 직접 전달용으로 제형화되는 조성물이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다.

[0515] 이러한 약제학적 조성물은 전달 방식을 기반으로 제형화된다. 일 예는 예컨대 정맥내(IV)에 의한 비경구 전달을 통한, 또는 피하 전달을 위한 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 또 다른 예는, 예컨대 연속 펌프 주입에 의한, 예를 들어, 간으로의 주입에 의한 간으로의 직접 전달을 위해 제형화되는 조성물이다.

[0516] 본 발명의 약제학적 조성물은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 용량은 수여자의 체중 킬로그램당 1일 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위, 일반적으로, 체중 킬로그램당 1일 약 1 내지 50 ㎎의 범위일 것이다. 전형적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 용량은 약 0.1 ㎎/㎏ 내지 약 5.0 ㎎/㎏, 바람직하게는 약 0.3 ㎎/㎏ 내지 약 3.0 ㎎/㎏의 범위일 것이다. 반복-투여 섭생법은 정기적, 예를 들어, 격일의 또는 1년에 1회의 치료량의 iRNA의 투여를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA는 개월마다 약 1회 내지 분기별로 약 1회(즉, 3개월마다 약 1회) 투여된다.

[0517] 초기 치료 섭생법 후에, 치료제는 덜 빈번하게 투여될 수 있다.

[0518] 숙련자는, 이에 제한되는 것은 아니나, 질환 또는 장애의 중증도, 선행 치료, 대상체의 일반적 건강 상태 및/또는 연령 및 존재하는 기타 질환을 비롯한 특정 인자가 대상체의 효과적 치료에 필요한 투여량 및 시기에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 치료학적 유효량의 조성물을 이용한 대상체의 치료에는 단일 치료 또는 일련의 치료가 포함될 수 있다. 본 발명에 의해 포괄되는 개별 iRNA의 효과적 투여량 및 생체내 반감기의 추산은, 본 명세서의 다른 부분에서 기술된 바와 같이, 적절한 동물 모델을 사용한 생체내 시험을 기반으로 또는 통상의 방법론을 이용하여, 행해질 수 있다.

[0519] 마우스 유전학의 진전에 의해, 다양한 인간 질환, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 장애의 연구를 위한 다수의 마우스 모델이 생성되었다.

[0520] 본 발명의 약제학적 조성물은, 국소 또는 전신 치료의 필요 여부 및 치료 부위에 따라, 다양한 방식으로 투여될 수 있다. (예컨대 경피 패치에 의한) 국소, 예컨대 분무기에 의한 것을 비롯한 것으로서, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의한 폐; 기관내, 비강 내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 투여에는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복막 내 또는 근육 내 주입 또는 주사; 예컨대 이식 장치를 통한 피하층(subdermal); 또는 예컨대 뇌실질 내, 척수강 내 또는 뇌실 내 투여에 의한 두개 내가 포함된다.

[0521] iRNA는 간(예컨대 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적으로 하는 방식으로 전달될 수 있다.

[0522] 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형에는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말이 포함될 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적절한 국소 제형에는, 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA가 국소 전달 제제 예를 들어 지질, 리포좀, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 혼합되어 있는 것들이 포함된다. 적절한 지질 및 리포좀에는 중성(예컨대 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예컨대 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)이 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA는 리포좀 내에 캡슐화될 수 있거나, 또는 그와, 특히 양이온 리포좀과 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질과 복합체화될 수 있다. 적절한 지방산 및 에스테르에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아라키돈산, 올레산, 에이코사노산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C_{1-20} 알킬 에스테르(예컨대 아이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드 또는 디글리세리드; 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 본 명세서에서, 참조로서 포함되는 미국 특허 제6,747,014호에 국소 제형에 대해, 상세히 기술되어 있다.

[0523] *A. 막 분자 조립체를 포함하는 iRNA 제형*

[0524] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 iRNA는 전달을 위해, 막 분자 조립체, 예컨대 리포좀 또는 미셀 내에 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포좀"은, 적어도 하나의 이중 층, 예컨대 하나의 이중 층 또는 복수의 이중 층 내에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포좀에는, 친유성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 가지는 단일 층상 및 다중 층상 소낭이 포함된다. 상기 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 상기 친유성 물질은, 일부 예의 경우, 그러할 수 있다 할지라도, 전형적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포좀은 작용 부위로의 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포좀 막이 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포좀이 조직에 적용되는 경우, 리포좀 이중 층은 세포막의 이중 층과 융합된다. 리포좀과 세포의 합체가 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물이 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고, iRNA를 매개할 수 있다. 일부 경우, 리포좀은 또한, 예컨대 iRNA를 특정 세포 유형으로 유도하기 위해, 특이적으로 표적화된다.

[0525] iRNA 제제를 포함하는 리포좀은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포좀의 지질 성분은, 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세제에 용해된다. 예를 들면, 지질 성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 컨쥬게이트일 수 있다. 상기 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제에는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜레이트 및 라우로일 사르코신이 포함된다. 그 후, iRNA 제제 제조물을, 지질 성분을 포함하는 미셀에 첨가한다. 상기 지질의 양이온 기는 iRNA 제제와 상호작용하고, iRNA 제제 주위에 축합되어, 리포좀이 형성된다. 축합 후, 세제를, 예컨대 투석에 의해 제거하여, iRNA 제제의 리포좀 제조물을 생성시킨다.

[0526] 필요에 따라, 축합 반응 동안, 축합을 보조하는 담체 화합물이, 예컨대 조절 첨가에 의해 첨가될 수 있다. 예를 들면, 상기 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예컨대 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH를 조절하여 축합을 보조할 수 있다.

[0527] 전달 비히클의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드/양이온 지질 복합체를 혼입하는 안정한 폴리뉴클레오티드 전달 비히클의 생성 방법은, 예컨대 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 WO 96/37194호에 추가로 기술되어 있다. 리포좀 형성은 또한, 문헌[Felgner, P L et al., *Proc Natl Acad Sci, USA* 8:7413-7417, 1987]; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; 문헌[Bangham, et al. *M Mol Biol* 23:238, 1965]; 문헌[Olson, et al. *Biochim Biophys Acta* 557:9, 1979]; 문헌[Szoka, et al. *Proc Natl Acad Sci* 75: 4194, 1978]; 문헌[Mayhew, et al. *Biochim Biophys Acta* 775:169, 1984]; 문헌[Kim, et al. *Biochim Biophys Acta* 728:339, 1983]; 및 문헌[Fukunaga, et al. *Endocrinol* 115:757, 1984]에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수 있다. 전달 비히클로서 사용하기에 적당한 크기의 지질 응집체의 제조를 위한 통상 사용 기술에는 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출이 포함된다(예컨대 문헌[Mayer, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986] 참조). 일정한 소형(50 nm 내지 200 nm)의 비교적 균일한 응집체를 원하는 경우, 미세유동화를 사용할 수 있다(문헌[Mayhew, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984]). 이들 방법은 iRNA 제제 제조물

은 리포좀으로 패키징하기 위해 용이하게 채택된다.

[0528] 리포좀은 2개의 광범위한 부류에 속한다. 양이온성 리포좀은 양전하를 띠는 리포좀이며, 이것은 음전하를 띠는 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성한다. 양전하를 띠는 핵산/리포좀 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면과 결합하고, 엔도솜에 내재화된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인해, 리포좀이 파열되고, 그 내용물이 세포의 세포질로 방출된다(문헌[Wang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985]).

[0529] pH-민감성이거나 또는 음전하를 띠는 리포좀은, 핵산과 복합체화하기 보다는 핵산을 포획한다. 핵산 및 지질은 둘 모두 비슷한 전하를 띠므로, 복합체를 형성하기보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산은 이들 리포좀의 수성 내부에 포획된다. pH-민감성 리포좀은, 배양시, 세포 단일 층으로 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현을 표적 세포에서 검출하였다(문헌[Zhou et al., *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274]).

[0530] 하나의 주요한 유형의 리포좀 조성물로는 천연-유래 포스파티딜콜린 이외의 인지질이 포함된다. 중성 리포좀 조성물은, 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포좀 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되고, 음이온성 융합성 리포좀은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포좀 조성물은, 예를 들면, 대두 PC 및 난 PC와 같은 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0531] 시험관내 및 생체내에서 리포좀을 세포로 도입하는 다른 방법의 예에는 미국 특허 제5,283,185호; 미국 특허 제5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; 문헌[Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994]; 문헌[Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993]; 문헌[Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992]; 문헌[Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993]; 및 문헌[Strauss *EMBO* J. 11:417, 1992]이 포함된다.

[0532] 또한, 비이온성 리포좀 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약물의 전달에서의 그들의 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해, Novasome™ I(글리세릴 딜라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포좀 제형을 사용하였다. 그 결과에 따르면, 이러한 비이온성 리포좀 시스템이 사이클로스포린 A의 피부의 다른 층으로의 침착을 촉진시키는데 효과적이라는 것을 시사한다(문헌[Hu et al. *S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466]).

[0533] 리포좀에는 또한 "입체적으로 안정한" 리포좀이 포함되며, 본 명세서에서 사용되는 상기 용어는, 하나 이상의 특수 지질을 포함하는 리포좀으로서, 리포좀에 혼입되는 경우, 이러한 특수 지질이 결여된 리포좀에 비해서, 순환 수명의 향상이 초래되는 하나 이상의 특수 지질을 포함하는 리포좀을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포좀의 예로는, 리포좀의 소낭-형성 지질 부분의 일부가, (A) 모노시알로강글리오시드 G_{M1}과 같은 하나 이상의 당지질을 포함하거나, 또는 (B) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체에 의해, 유도체화된 것들이 있다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 해당 분야에서, 적어도, 강글리오시드, 스핑고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하는 입체적으로 안정화된 리포좀에 있어서, 이들 입체적으로 안정화된 리포좀의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 흡수의 감소로부터 유래한다는 것으로 여겨진다(문헌[Allen et al., *FEBS Letters*, 1987, 223, 42]; 문헌[Wu et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 3765]).

[0534] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포좀이 해당 분야에 공지되어 있다. 문헌[Papahadjopoulos et al.(*Ann. N.Y.Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)]에는, 리포좀의 혈액 반감기를 향상시키는 모노시알로강글리오시드 G_{M1}, 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜이노시톨의 능력이 보고되었다. 이들 관찰은 문헌[Gabizon et al.(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)]에 의해 상세히 설명되었다. 둘 모두 Allen 등에 의한 미국 특허 제4,837,028호 및 국제 특허 출원 WO 88/04924호에는 (1) 스핑고미엘린 및 (2) 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포좀이 개시되어 있다. 미국 특허 제5,543,152호(Webb 등)에는 스핑고미엘린을 포함하는 리포좀이 개시되어 있다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포좀은 WO 97/13499호(Lim 등)에 개시되어 있다.

[0535] 일 구현예에서, 양이온성 리포좀이 사용된다. 양이온성 리포좀은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포좀은 비록 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도, 생체내에서 대식세포에 의해 흡수

되며, iRNA 제제를 대식세포로 전달하는 데 이용될 수 있다.

[0536] 리포좀의 추가의 이점에는 하기의 것들이 포함된다: 천연 인지질로부터 수득된 리포좀은 생체적합성 및 생분해성이고; 리포좀에는 광범위한 물 및 지질 용해성 약물이 혼입될 수 있으며; 리포좀은 그들의 내부 구획에서 캡슐화된 iRNA 제제를 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(문헌[Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms,"Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245]). 리포좀 제형의 제조에 있어서 중요한 고려사항은 리포좀의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 부피이다.

[0537] 핵산과 자발적으로 상호작용하여, 조직 배양 세포의 세포막의, 음전하를 띠는 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성함으로써, iRNA 제제의 전달을 초래하는 소형 리포좀의 형성에 있어서, 양전하를 띠는 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)가 사용될 수 있다(예컨대 DOTMA 및 그의 DNA와의 사용에 대한 설명을 위해, 문헌[Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987] 및 미국 특허 제4,897,355호 참조).

[0538] DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 조합하여 DNA-복합체화 소낭을 형성하는 데 사용될 수 있다. Lipofectin™(미국 메릴랜드주 게이더스버그 소재의 베데스다 리서치 래보러터리즈(Bethesda Research Laboratories))은, 음전하를 띠는 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하여, 복합체를 형성하는, 양전하를 띠는 DOTMA 리포좀을 포함하는 것으로서, 살아 있는 조직 배양 세포로, 고도의 음이온성 핵산을 전달하는데, 효과적인 제제이다. 충분한 양전하를 띠는 리포좀이 이용되는 경우, 생성된 복합체의 순 전하 역시 양전하이다. 이러한 방식으로 제조된 양전하를 띠는 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면에 자발적으로 부착되고, 원형질 막과 융합되고, 예를 들면 조직 배양 세포로 기능성 핵산을 효과적으로 전달한다. 또 다른 상업적으로 입수 가능한 양이온성 지질인, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 베링거만하임(Boehringer Mannheim))은, 올레오일 모이어티가 에테르 결합보다는 에스테르에 의해 결합한다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

[0539] 보고된 다른 양이온성 지질 화합물에는, 예를 들어, 두 가지 유형의 지질 중 하나에 컨쥬게이트되고, 5-카복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(Transfectam™, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가(Promega)) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카복시스페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함하는 카복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티에 컨쥬게이트된 것들이 포함된다(예컨대 미국 특허 제5,171,678호 참조).

[0540] 또 다른 양이온성 지질 컨쥬게이트에는, DOPE와 조합되어 리포좀으로 제형화되는, 콜레스테롤("DC-Chol")과 지질의 유도체화가 포함된다(문헌[Gao, X. 및 Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991] 참조). DOPE로의 폴리리신의 컨쥬게이트에 의해 제조되는 리포폴리리신이 혈청의 존재하에, 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되어 있다(문헌[Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991]). 특정 세포주에서, 컨쥬게이트된 양이온성 지질을 포함하는 이들 리포좀은 DOTMA-함유 조성물보다 낮은 독성을 나타내며, 더욱 효과적인 트랜스펙션을 제공한다고 언급되고 있다. 기타 상업적으로 입수 가능한 양이온성 지질 생성물에는 DMRIE 및 DMRIE-HP(미국 캘리포니아주 라호야 소재의 비칼(Vical)) 및 리포펙타민(DOSPA)(미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재의 라이프 테크놀로지, 인코포레이티드(Life Technology, Inc.))이 포함된다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질이 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.

[0541] 리포좀 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포좀은 다른 제형보다 다수의 이점을 제공한다. 이러한 이점에는, 투여 약제의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용의 감소, 원하는 표적에서의 투여 약물의 축적의 증가 및 피부로 iRNA 제제를 투여하는 능력이 포함된다. 일부 구체예에서, 리포좀은 iRNA 제제를 상피 세포로 전달하고, 또한, iRNA 제제의 피부 조직, 예컨대 피부로의 투과를 향상시키기 위해, 이용된다. 예를 들면, 리포좀은 국소적으로 적용될 수 있다. 리포좀으로 제형화되는 약물의 피부로의 국소 전달이 보고되었다(예컨대 문헌[Weiner et al., *Journal of Drug Targeting,* 1992, vol 2,405-410] 및 문헌[du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265]; 문헌[Mannino, R J and Fould-Fogerite, S, *Biotechniques* 6:682-690, 1988]; 문헌[Itani, T et al. *Gene* 56:267-276 1987]; 문헌[Nicolau, C et al. *Meth Enz* 149:157-176, 1987]; 문헌[Straubinger, R M and Papahadjopoulos, D *Meth Enz* 101:512-527, 1983]; 문헌[Wang, C Y and Huang, L, P*roc Natl Acad Sci USA* 84:7851-7855, 1987] 참조).

[0542] 또한, 비이온성 리포좀 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약물의 전달에서의 그들의 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 노바솜(Novasome) I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바솜 II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-

10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포좀 제형은 마우스 피부의 진피로 약물을 전달하는데 사용하였다. iRNA 제제를 가지는 이러한 제형은 피부 장애를 치료하는데 유용하다.

[0543] iRNA를 포함하는 리포좀은 고도로 변형 가능하게 제조될 수 있다. 이러한 변형 가능성은, 리포좀이 상기 리포좀의 평균 반경보다 더 작은 기공을 통해, 투과될 수 있도록 한다. 예를 들면, 트랜스퍼솜(transfersome)은 일종의 변형 가능한 리포좀이다. 트랜스퍼솜은, 표면 엣지 활성화제(surface edge activator), 일반적으로 계면활성제를 표준 리포좀 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. iRNA 제제를 포함하는 트랜스퍼솜은, 예를 들면, iRNA 제제를 피부의 각질 세포로 전달하기 위해, 감염에 의해 피하로 전달될 수 있다. 무손상 포유 동물의 피부를 통과하기 위해, 지질 소낭은, 적절한 경피 구배의 영향하에, 각각이 50 nm 미만의 직경을 가지는 일련의 미세 기공들을 통해, 통과되어야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해, 이들 트랜스퍼솜은 자가-최적화(예컨대 피부 기공의 형상으로의 적응), 자가-복구할 수 있으며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달할 수 있고, 종종 자가-부하할 수 있다.

[0544] 본 발명에 적용 가능한 기타 제형이 예를 들어, 2008년 1월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/018,616호; 2008년 1월 2일자로 출원된 제61/018,611호; 2008년 3월 26일자로 출원된 제61/039,748호; 2008년 4월 22일자로 출원된 제61/047,087호 및 2008년 5월 8일자로 출원된 제61/051,528호에 기술되어 있다. 또한, 2007년 10월 3일자로 출원된 PCT 출원 제PCT/US2007/080331호에는 본 발명에 적용 가능한 제형이 기술되어 있다.

[0545] 트랜스퍼솜은 또 다른 유형의 리포좀이며, 고도로 변형 가능한 지질 응집체이고, 약제 전달 비히클로서, 매력적인 후보이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형 가능 하여, 소적보다 더 작은 기공을 통해, 용이하게 투과할 수 있는 지질 소적으로 기술할 수 있다. 트랜스퍼솜은, 이들이 사용되는 환경에 맞게 조정될 수 있으며, 예컨대 그들은 자가-최적화하고(피부 내의 기공의 형상으로 적응됨), 자가-복구하며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달하고, 종종 자가-부하한다. 트랜스퍼솜 제조에서, 표면 엣지-활성화제, 일반적으로는 계면활성제를 표준 리포좀 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 피부에 혈청 알부민을 전달하는데 이용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 포함하는 용액의 피하 주입만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0546] 계면활성제는, 에멀젼(마이크로에멀젼 포함) 및 리포좀과 같은 제형에서, 광범위한 용도가 있다. 상이한 다수 유형의 천연 및 합성 계면활성제 양자의 특성을 분류하여, 서열화하기 위한 가장 통상적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 사용하는 것이다. 친수성 기("헤드(head)"로도 알려짐)의 성질은, 제형에 사용되는 상이한 계면활성제의 범주화를 위해, 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, IN "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0547] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이것은 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약제학적 생성물 및 화장품에서 광범위한 용도가 있으며, 광범위한 pH 값에 걸쳐 사용할 수 있다. 일반적으로, 그들의 HLB 값은 그들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제에는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 및 에톡실화 에스테르와 같은 비이온성 에스테르가 포함된다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화 알코올 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르가 또한 이러한 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 부류 중 가장 일반적인 구성원이다.

[0548] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 음전하를 띤다면, 상기 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제에는 카복실레이트, 예를 들어 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 황산의 에스테르, 예를 들어 알킬 설페이트 및 에톡실화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트가 포함된다. 음이온성 계면활성제 부류 중 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0549] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 양전하를 보유한다면, 상기 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제에는 4차 암모늄 염 및 에톡실화 아민이 포함된다. 4차 암모늄 염은 이 부류 중 가장 많이 이용되는 구성원이다.

[0550] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하 중 어느 하나를 보유하는 능력을 가지는 경우, 상기 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제에는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 인지질이 포함된다.

[0551] 약제품, 제형 및 에멀젼에서 계면활성제의 사용이 검토되었다(문헌[Rieger, in "Pharmaceutical Dosage

Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0552] 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 또한 미셀 제형으로 제공될 수 있다. 본 명세서에서 "미셀"은, 분자의 모든 소수성 부분이 내부로 향하여, 친수성 부분이 주위의 수성 상과 접촉되는 구형 구조로, 양친매성 분자가 배열되는 특정 유형의 분자 조립체로서 정의된다. 상기 환경이 소수성인 경우, 반대 배열로 존재한다.

[0553] 경피막을 통한 전달에 적합한 혼합 미셀 제형은, siRNA 조성물, 알칼리 금속 C_8 내지 C_{22} 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조할 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물에는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레에이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 멘톨, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그의 유사체, 케노데옥시콜산염, 데옥시콜산염, 및 그의 혼합물이 포함된다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 그의 첨가 후, 첨가될 수 있다. 혼합 미셀은, 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위해, 실질적으로 임의의 방식이나, 격렬한 혼합 방식으로, 성분을 혼합함으로써, 형성될 것이다.

[0554] 한 가지 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물을 제조한다. 그 후, 제1 미셀 조성물을 적어도 3개의 미셀 형성 화합물과 혼합하여, 혼합 미셀 조성물을 형성한다. 또 다른 방법에서, siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 하나 이상의 미셀 형성 화합물을 혼합한 후, 잔여 미셀 형성 화합물을 격렬히 혼합하면서 첨가하여, 미셀 조성물을 제조한다.

[0555] 페놀 및/또는 m-크레졸을 상기 혼합 미셀 조성물에 첨가하여 상기 제형을 안정화시키고, 박테리아 성장으로부터 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀 형성 성분과 함께 첨가할 수 있다. 혼합 미셀 조성물 형성 후에, 글리세린과 같은 등장화제를 또한 첨가할 수 있다.

[0556] 미셀 제형을 스프레이로서 전달하기 위해서, 상기 제형을 에어로졸 디스펜서(aerosol dispenser)에 넣을 수 있으며, 이 디스펜스를 추진제(propellant)로 충진한다. 가압 하에, 상기 추진제는 디스펜스 내에서 액체 형태이다. 수상 및 추진제 상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록, 성분 비를 조정한다. 2가지의 상이 존재하는 경우, 내용물의 일부를 예컨대 계량 밸브를 통해, 분배시키기 전에, 디스펜서를 쉐이킹할 필요가 있다. 약제학적 제제의 분배 용량이 계량 밸브로부터 미세한 스프레이로 추진된다.

[0557] 추진제는 수소-함유 클로로플루오로탄소, 수소-함유 플루오로탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르가 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)를 사용할 수 있다.

[0558] 필수 성분의 특정 농도는 비교적 간단한 실험에 의해 측정할 수 있다. 구강을 통한 흡수에서, 종종, 주입을 통한 투여량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 바람직하다.

[0559] *B. 지질 입자*

[0560] 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA는 지질 제형, 예컨대 LNP, 또는 다른 핵산-지질 입자 내에 완전히 캡슐화될 수 있다.

[0561] 본 명세서에서 사용되는 용어 "LNP"는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. LNP는 전형적으로, 입자의 응집(예컨대 PEG-지질 컨쥬게이트)을 억제하는 양이온성 지질, 비양이온성 지질, 및 지질을 포함한다. LNP는, 이들이 정맥 내(i.v.) 주사 후, 순환 수명의 연장을 나타내고, 원위(예컨대 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위)에 축적되는 것으로 인해, 전신 적용에 극히 유용하다. LNP는 PCT 공보 WO 00/03683호에 설명된 바와 같은 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 전형적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더욱 전형적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더욱 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로 비독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서, 뉴클레아제에 의한 분해에 대해 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대 미국 특허 제5,976,567호; 제5,981,501호; 제6,534,484호; 제6,586,410호; 제6,815,432호; 미국 공보 제2010/0324120호 및 PCT 공보 WO 96/40964에 기술되어 있다.

[0562] 일 구현예에서, 지질 대 약물의 비(질량/질량 비)(예컨대 지질 대 dsRNA 비)는 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위 내일 것이다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0563] 양이온성 지질은, 예를 들면, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(I-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(I-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레이옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(Dlin-DAC), 1,2-디리놀레이옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDaP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPz), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디오(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 그의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 그의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 20 mol% 내지 약 50 mol% 또는 약 40 mol%를 구성할 수 있다.

[0564] 또 다른 구현예에서, 지질-siRNA 나노입자의 제조에, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 이용할 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은, 본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 10월 23일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/107,998호에 기술되어 있다.

[0565] 일 구현예에서, 지질-siRNA 입자는, 63.0 ± 20 nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비를 가지는 40% 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 10% PEG-C-DOMG(mol%)를 포함한다.

[0566] 이온화성/비-양이온성 지질은, 이에 제한되는 것은 아니나, 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-O-모노메틸 PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티디에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 그의 혼합물을 비롯한 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 콜레스테롤이 포함되는 경우, 비양이온 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 5 mol% 내지 약 90 mol%, 약 10 mol%, 또는 약 58 mol%일 수 있다.

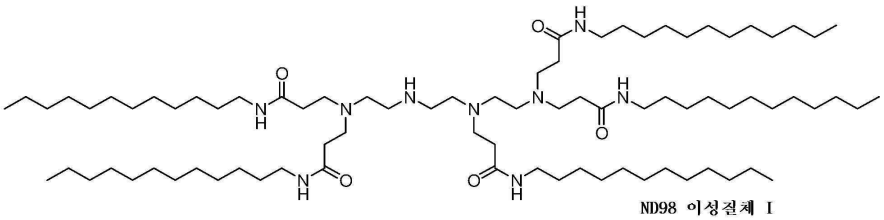
[0567] 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트된 지질은, 예를 들면, 제한 없이, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 그의 혼합물을 비롯한 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들면, PEG-디라우릴옥시프로필(C_{i_2}), PEG-디미리스틸옥시프로필(C_{i_4}), PEG-디팔미틸옥시프로필(C_{i_6}), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(C_{i_8})일 수 있다. 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 mol% 내지 약 20 mol% 또는 약 2 mol%일 수 있다.

[0568] 일부 구현예에서, 상기 핵산-지질 입자는, 입자 내에 존재하는 총 지질의 예컨대 약 10 mol% 내지 약 60 mol% 또는 약 48 mol%의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0569] 일 구현예에서, 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)의 제조를 위해, 리피도이드(ipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 3월 26일자 출원된 미국 특허 출원 제12/056,230호 참조), 콜레스테롤(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), 및 PEG-세라미드 C16(아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids))을 이용할 수 있다. ND98, 133 mg/mℓ; 콜레스테롤, 25 mg/mℓ, PEG-세라미드 C16, 100 mg/mℓ과 같은 각각의 에탄올 중 원액을 제조할 수 있다. ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16 원액을 그 후, 예컨대 42:48:10의 몰 비로 조합할 수 있다. 조합 지질 용액을, 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고, 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 수성 dsRNA(예컨대 pH 5의 아세트산 나트륨 중)와 혼합할 수 있다. 혼합시, 지질-dsRNA 나노입자가 전형적으로 자발적으로 형성된다. 원하는 입자 크기 분포에 따라, 생성된 나노입자 혼합물을, 예를 들면, 리펙스 압출기(Lipex Extruder)(노던 리피즈, 인코포레이티드(Northern Lipids, Inc))와 같은 열배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여, 폴리카보네이트 막(예컨대 100 nm 컷-오프(cut-off))을

통해, 압출시킬 수 있다. 일부 경우, 압출 단계는 생략할 수 있다. 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과(tangential flow filtration)에 의해, 에탄올 제거 및 완충액 동시 교환을 달성할 수 있다. 완충액은, 예를 들면, 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 7.4의 인산염 완충 식염수(PBS)와 교환할 수 있다.

[0570] [화학식 1]

[0571] 

[0572] LNP01 제형은, 예컨대 본 명세서에서 참조로 포함되는 국제 출원 공보 WO 2008/042973호에 기술되어 있다.

[0573] 추가의 예시적 지질-dsRNA 제형이 표 1에 기술된다.

표 1

	이온화가능/양이온 지질	양이온 지질/비-양이온 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트 지질:siRNA 비
SNALP-1	1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5

[0574]

	노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1)	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
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

[0575]

[0576] DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0577] DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0578] PEG-DMG: PEG-디디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14)(평균 분자량 2000의 PEG)

[0579] PEG-DSG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18)(평균분자량 2000의 PEG)

[0580] PEG-cDMA: PEG-카바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(평균 분자량 2000의 PEG)

[0581] SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA)) 함유 제형은 본 명세서에서 참조로 포함되는 2009년 4월 15일자 출원된 국제출원 공개 WO2009/127060호에 기술되어 있다.

[0582] XTC 함유 제형은 예컨대, 본 명세서에 참조로 포함되는 2009년 1월 29일자로 출원된 미국 가출원 제61/148,366호; 2009년 3월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/156,851호; 2009년 6월 10일자로 출원된 미국 가출원 호; 2009년 7월 24일자로 출원된 미국 가출원 제61/228,373호; 2009년 9월 3일자로 출원된 미국 가출원 제61/239,686호 및 2010년 1월 29일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2010/022614호에 기술되어 있다.

[0583] MC3 함유 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 2010년 6월 10일자로 출원된 미국 특허 공개 제2010/0324120호에 기술되어 있다.

[0584] ALNY-100 함유 제형은 예컨대, 본 명세서에 참조로 포함되는 2009년 11월 10일자로 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US09/63933호에 기술되어 있다.

[0585] C12-200 함유 제형은 본 명세서에 참조로 포함되는 2009년 5월 5일자로 출원된 미국 가출원 제61/175,770호 및 2010년 5월 5일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US10/33777호에 기술되어 있다.

[0586] 경구 투여용 조성물 및 제형에는 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수성 배지의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제가 포함된다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 제형은, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA가 하나 이상의 투과성 향상 계면활성제 및 킬레이트화제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적절한 계면활성제에는 지방산 및/또는 그의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 그의 염이 포함된다. 적절한 담즙산/염에는 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 소듐 글리코디하이드로푸시데이트가 포함된다. 적절한 지방산에는 아라키돈산, 운데칸 산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염(예컨대 나트륨)이 포함된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 투과성 향상제의 조합물이 이용된다. 예시적인 한가지 조합물에는 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이 있다. 추가의 투과성 향상제에는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르가 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA는, 분무 건조 입자를 비롯한 과립 형태로 경구적으로 전달될 수 있거나, 또는 복합체화되어, 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합체화제에는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화 폴리이민, 풀루란, 셀룰로오스 및 전분이 포함된다. 적절한 복합체화제에는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-리신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 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-덱스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)이 포함된다. dsRNA의 경구 제형 및 그의 제조물은, 각각이 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제6,887,906호, 미국 공보 제20030027780호 및 미국 특허 제6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.

[0587] 비경구, (뇌로의) 실질 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은, 완충액, 희석제, 및 이에 제한되는 것은 아니나, 투과성 향상제, 담체 화합물 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은 기타 적절한 첨가제를 또한 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.

[0588] 본 발명의 약제학적 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 용액, 에멀젼 및 리포좀-함유 제형을 포함한다. 이들 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 기성 액체(preformed liquid), 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하는 다양한 구성성분으로부터 생성시킬 수 있다. 간 암종과 같은 간 장애의 치료시, 간을 표적으로 하는 제형이 특히 바람직하다.

[0589] 단위 투여 형태로 간편하게 제공될 수 있는, 본 발명의 약제학적 제형은 의약품 산업 분야에 잘 공지되어 있는 종래 기술에 따라 제조할 수 있다. 이러한 기술에는, 활성 성분과 약제학적 담체(들) 또는 부형제 (들)를 회합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 상기 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분화 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써, 제조한다.

[0590] 본 발명의 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은 임의의 많은 가능한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 매질 중의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 비롯하여, 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 추가로 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.

[0591] *C. 추가 제형*

[0592] *i. 에멀젼*

[0593] 본 발명의 조성물은 에멀젼으로 제조 및 제형화될 수 있다. 에멀젼은, 통상적으로 직경이 0.1 ㎛를 초과하는 소

적의 형태로, 하나의 액체를 또 다른 액체에 분산시킨 전형적인 이종 시스템이다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004], 문헌[Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, Volume 1, p 245]; 문헌[Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 2, p 335]; 문헌[Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p 301] 참조). 에멀젼은 종종, 서로 친밀하게 혼합 및 분산된 2가지의 비혼성 액체 상을 포함하는 2 상계이다. 일반적으로, 에멀젼은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류 중 어느 하나일 수 있다. 수성 상이 벌크 유성 상(bulk oily phase)으로 미분되고, 극미 소적으로서 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀젼으로 불린다. 대안적으로, 유성 상이 벌크 수성 상으로 미분되고, 극미 소적으로서 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀젼으로 불린다. 에멀젼은, 수성 상, 유성 상 또는 개별 상으로서 그 자체 중 어느 하나의 용액으로서 존재할 수 있는 활성 약물 및 분산 상에 더하여, 추가의 구성성분을 포함할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 항산화제와 같은 약제학적 부형제는 또한, 필요에 따라, 에멀젼에 존재할 수 있다. 약제학적 에멀젼은 또한, 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀젼의 경우에서와 같이, 2개를 초과하는 상으로 구성된 복합 에멀젼(multiple emulsion)일 수 있다. 이러한 복합체 제형은 종종, 단순 2상 에멀젼이 제공하지 않는 특정 이점을 제공한다. o/w 에멀젼의 개별 오일 소적이 작은 물방울(water droplet)을 둘러싸는 복합 에멀젼은 w/o/w 에멀젼을 구성한다. 마찬가지로, 연속 유성 상 내에서, 안정화된 물의 소구체에 둘러싸인 오일 소적의 시스템은 o/w/o 에멀젼을 제공한다.

[0594] 에멀젼은 열역학적 안정성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것을 특징으로 한다. 종종, 에멀젼의 분산 또는 불연속적 상은 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되며, 제형의 점성 또는 유화제 수단을 통해, 이러한 형태로 유지된다. 에멀젼의 상 중 어느 하나는, 에멀젼-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우와 같이, 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀젼을 안정화시키는 다른 수단은, 에멀젼의 상 중 어느 하나로 혼입될 수 있는 유화제의 이용을 수반한다. 유화제는 4개의 범주: 합성 계면활성제, 천연 발생 유화제, 흡수 베이스 및 미세 분산 고체로 광범위하게 분류될 수 있다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조).

[0595] 표면 활성제로도 알려진 합성 계면활성제는 에멀젼 제형에서 광범위한 용도가 발견되었으며, 하기 문헌에서 검토되었다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 285]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1988, volume 1, p 199] 참조). 계면활성제는 전형적으로 양친매성이며, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성의 비는 친수성/친유성 균형(HLB)으로 지칭되며, 제형의 제조시, 계면활성제의 범주화 및 선택에서, 중요한 수단이다. 계면활성제는 친수성 기의 성질을 기반으로 하여, 상이한 부류로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004], 문헌[Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 285] 참조).

[0596] 에멀젼 제형에 사용되는 천연 발생 유화제에는 라놀린, 밀랍, 인지질, 레시틴 및 아카시아가 포함된다. 흡수 베이스는 친수성을 가지며, 이에 따라, 이들은 물을 흡수하여, w/o 에멀젼을 형성하나, 무수 라놀린 및 친수성 광유(petrolatum)와 같이, 이들의 반고체 조도(consistency)를 유지할 수 있다. 미분된 고체는 또한, 특히 계면활성제와의 조합물 및 점성 제조물에서, 우수한 유화제로서 사용되어 왔다. 이들에는 극성 무기 고체, 예를 들어 중금속 수산화물, 비팽창성 점토, 예를 들어 벤토나이트, 아타풀자이트, 헥토라이트, 고령토, 몬모릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 안료 및 비극성 고체, 예를 들어 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트가 포함된다.

[0597] 매우 다양한 비-유화 물질이 또한 에멀젼 제형에 포함되며, 에멀젼의 특성에 기여한다. 이들에는 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제가 포함된다(문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 335]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199]).

[0598] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드에는 천연 발생 검 및 합성 중합체, 예를 들어 다당류(예를 들면, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아 검, 카라야 검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스 및 카복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카보머, 셀룰로오스 에테르 및 카복시비닐 중합체)가 포함된다. 이들은, 물에서 분산되거나 또는 팽창되어, 분산 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고, 외부 상의 점성을 증가시킴으로써, 에멀젼을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.

[0599] 에멀젼이 종종 미생물의 성장을 용이하게 지원할 수 있는 다양한 성분, 예를 들어 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질을 포함하기 때문에, 이들 제형에는 종종 보존제가 혼입한다. 에멀젼 제형에 포함되는 통상적으로 사용되는 보존제에는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-하이드록시벤조산의 에스테르 및 붕산이 포함된다. 항산화제 역시, 제형의 열화 억제를 위해, 에멀젼 제형에 통상적으로 첨가되는 것이다. 사용되는 항산화제는 자유 라디칼 스캐빈저, 예를 들어 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 또는 환원제, 예를 들어 아스코르브산 및 소듐 메타비설파이트 및 항산화 상승제, 예를 들어 시트르산, 타르타르산 및 레시틴일 수 있다.

[0600] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀젼 제형의 적용 및 그의 제조법이 문헌에서 검토되었다(예를 들어, 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 경구 전달을 위한 에멀젼 제형은 제형의 용이성 뿐만 아니라 흡수 및 생물학적 이용능력 관점으로부터의 효능 때문에 매우 광범위하게 사용되어 왔다(예를 들면 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 미네랄 오일 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양 제조물이 o/w 에멀젼으로서 통상적으로 경구 투여되는 물질들이다.

[0601] *ii. 마이크로에멀젼*

[0602] 본 발명의 일 구현예에서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀젼으로 제형화된다. 마이크로에멀젼은, 단일 광학적 등방성이며, 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245] 참조). 전형적인 마이크로에멀젼은, 우선 오일을 수성 계면활성제 용액에 분산시킨 후, 충분한 양의 제4 구성성분, 일반적으로, 중간 사슬 길이 알코올을 첨가하여, 투명 시스템을 형성함으로써, 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀젼은 또한 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2종의 비혼성 액체의 열역학적으로 안정한 등방성의 투명한 분산액으로 기술되어 있다(문헌[Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M, Ed, 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]). 마이크로에멀젼은 통상적으로, 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5종의 구성성분의 조합을 통해, 제조된다. 마이크로에멀젼이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형인지의 여부는 사용된 오일 및 계면활성제의 특성 및, 계면활성제 분자의 극성 헤드 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패킹에 좌우된다(문헌[Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p 271]).

[0603] 상 다이아그램(phase diagram)을 활용한 현상학적 접근법이 광범위하게 연구되어 왔으며, 마이크로에멀젼의 제형화 방법에 대한 방대한 지식을 해당 분야의 숙련자에게 제공하였다(예를 들어, 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott

Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245]; 문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 335] 참조). 종래의 에멀젼에 비해, 마이크로에멀젼은, 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 소적의 제형에서, 수 불용성 약물가 가용화되는 이점을 제공한다.

[0604] 마이크로에멀젼의 제조에 사용되는 계면활성제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 단독의 또는 공계면활성제와 조합되는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올레에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올레에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레에이트(DAO750)가 포함된다. 공계면활성제, 일반적으로 단쇄 알코올, 예를 들어 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올은, 계면활성제 분자들 사이에 생성된 빈 공간으로 인해, 계면활성제 필름 내로 투과하고, 그 결과, 무질서 필름이 생성됨으로써, 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 마이크로에멀젼은 공계면활성제를 사용하지 않고 제조될 수 있으며, 무알코올 자가-유화 마이크로에멀젼 시스템이 해당 분야에 공지되어 있다. 수성 상은 전형적으로는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 약물 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜 유도체일 수 있다. 유성 상에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 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 실리콘 오일이 포함될 수 있다.

[0605] 마이크로에멀젼은 약물 가용화 및 약물 흡수의 향상의 관점에서 특히 관심을 받고 있다. 펩티드를 비롯하여, 약물의 경구 생물학적 이용 가능성을 향상시키기 위한 지질 기반 마이크로에멀젼(o/w 및 w/o 둘 모두)이 제안되었다(예컨대 미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390]; 문헌[Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205] 참조). 마이크로에멀젼은 약물 가용화의 개선, 효소적 가수분해로부터의 약물의 보호, 막 유동성 및 투과성에서 계면활성제-유도 변경으로 인한 약제 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 투여 형태의 경구 투여 용이성, 임상 효력의 개선 및 독성의 감소의 이점을 제공한다(예컨대 미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385]; 문헌[Ho et al., J Pharm Sci, 1996, 85, 138-143] 참조). 종종, 마이크로에멀젼은, 주위 온도에서 그 구성성분을 합치는 경우, 자발적으로 형성될 수 있다. 이는, 열불안정성 약물, 펩티드 또는 iRNA의 제형화시, 특히 유리할 수 있다. 마이크로에멀젼은 또한, 화장품 및 약제학적 적용의 양 분야에서, 활성 구성성분의 경피 전달에 효과적이었다. 본 발명의 마이크로에멀젼 조성물 및 제형은, iRNA 및 핵산의 국소 세포 흡수를 개선시킬뿐만 아니라, 위장관으로부터 iRNA 및 핵산의 전신 흡수의 증가를 촉진할 것으로 예측된다.

[0606] 본 발명의 마이크로에멀젼은 또한, 제형의 특성을 개선시키고, 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시키기 위해, 추가적 구성성분 및 첨가제, 예를 들어 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라졸(Labrasol), 및 투과성 향상제를 포함할 수 있다. 본 발명의 마이크로에멀젼에서 사용되는 투과성 향상제는 5종의 광범위한 범주--계면활성제, 지방산, 담즙산 염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92]). 이들 부류의 각각은 상기에서 논의되었다.

[0607] *iii. 마이크로입자*

[0608] 본 발명의 iRNA 제제는 입자, 예컨대 마이크로입자로 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무-건조에 의해 생성될 수 있으나, 동결 건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이들 기술의 조합을 비롯한 기타 방법에 의해서도, 생성될 수 있다.

[0609] *iv. 투과성 향상제*

[0610] 일 구현예에서, 본 발명에서는, 동물의 피부에 핵산, 특히 iRNA를 효과적으로 전달하기 위해, 다양한 투과성 향상제가 사용된다. 대부분의 약물은 이온화 및 비이온화 양자 형태로 용액 내에 존재한다. 그러나 일반적으로 단지 지질 용해성 또는 친유성 약물만이 세포막을 용이하게 통과한다. 통과해야 하는 막을 투과성 향상제로 처리한 경우, 심지어 비친유성 약물이 세포막을 통과할 수 있다는 것이 발견되었다. 세포막을 통과한 비친유성 약물의 확산을 지원하는 것에 더하여, 투과성 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다.

[0611] 투과성 향상제는 광범위한 5가지 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산 염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조). 상기에서 언급된 투과성 향상제의 각 부류는 하기에서 더 상세히 기술된다.

[0612] 계면활성제(또는 "표면 활성제")는, 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는, 수용액과 또 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상이 초래되는 화학적 엔티티이다. 담즙산 염 및 지방산에 더하여, 이들 투과성 향상제에는, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조); 및 퍼플루오로케미컬(perfluorochemical) 에멀젼, 예를 들어 FC-43(문헌[Takahashi et al., J Pharm Pharmacol, 1988, 40, 252])이 포함된다.

[0613] 투과성 향상제로서 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체에는, 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데카노산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레오일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 그의 C1-20 알킬 에스테르(예컨대 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 그의 모노- 및 디-글리세리드(즉, 올레에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀레에이트 등)이 포함된다(예컨대 문헌[Touitou, E, et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[El Hariri et al., J Pharm Pharmacol, 1992, 44, 651-654] 참조).

[0614] 담즙의 생리학적 역할에는 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진이 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, Hardman et al. Eds, McGraw-Hill, New York, 1996, pp 934-935] 참조). 다양한 천연 담즙산 염 및 이들의 합성 유도체는 투과성 향상제로서 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산 염"에는 그의 임의의 합성 유도체뿐만 아니라, 담즙의 임의의 천연 발생 구성성분이 포함된다. 적절한 담즙산 염에는, 예를 들면, 콜산(또는, 그의 약제학적으로 허용 가능한 나트륨 염, 소듐 콜레이트), 데하이드로콜산(소듐 디하이드로콜레이트), 데옥시콜산(소듐 데옥시콜레이트), 글루콜산(소듐 글루콜레이트), 글리콜산(소듐 글리콜레이트), 글리코데옥시콜산(소듐 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(소듐 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(소듐 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜산(소듐 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트(STDHF), 소듐 글리코디하이드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)가 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed, Gennaro, ed, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1990, pages 782-783]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Yamamoto et al., J Pharm Exp Ther, 1992, 263, 25]; 문헌[Yamashita et al., J Pharm Sci, 1990, 79, 579-583] 참조).

[0615] 본 발명과 관련하여 사용되는 바와 같은 킬레이트화제는, 금속 이온과 복합체를 형성함으로써, 용액으로부터 금속 이온을 제거하여, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상을 초래하는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 투과성 향상제로서의 그들의 용도와 관련하여, 킬레이트화제는, 대부분 특성화되어 있는 DNA 뉴클레아제가 촉매작용을 위해, 2가 금속 이온을 필요로 하며, 따라서 킬레이트화제에 의해 억제되므로, 또한, DNase 억제제로서 작용하는 추가 이점을 가진다(문헌[Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339]). 적절한 킬레이트화제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 디소듐 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예컨대 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(엔아민)가 포함된다(예컨대 문헌[Katdare, A et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Buur et al., J Control Rel, 1990, 14, 43-51] 참조).

[0616] 본 명세서에서 사용되는 비킬레이트화 비계면활성제 투과성 향상 화합물은, 킬레이트화제로서 또는 계면활성제로서 현저하지 않은 활성이 입증되었으나, 그럼에도 불구하고, 소화관 점막을 통한 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예컨대 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33] 참조). 이러한 부류의 투과성 향상제에는, 예를 들어, 불포화 사이클릭 요소, 1-알킬- 및 1-알케닐아자사이클로-알칸온 유도체(문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]); 및 비스테로이드성 항염증제, 예를 들어 디클로페낙 소듐, 인도메타신 및 페닐부타존(문헌[Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626])이 포함된다.

[0617] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 제제가 또한 본 발명의 기타 약제학적 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 양이온 지질, 예를 들어 리포펙틴(Junichi 등, 미국 특허 제5,705,188호), 양이온 글리세롤 유도체, 및 다가양이온 분자, 예를 들어 폴리리신(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731)이 또한 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 상업적으로 입수할 수 있는 트랜스펙션 시약의 예에는, 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine 2000™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), 293fectin™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Cellfectin™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), DMRIE-C™(인비트로겐; 캘리포니아 칼스배드), FreeStyle™ MAX(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine™ 2000 CD(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), iRNAMAX(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Oligofectamine™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Optifect™(인비트로겐; 캘리포니아주 칼스배드 소재), X-tremeGENE Q2 트랜스펙션 시약(로슈(Roche); 스위스 그렌츠아흐쉬트라세 소재), DOTAP 리포솜 트랜스펙션 시약(스위스 그렌츠아흐쉬트라세 소재), DOSPER 리포솜 트랜스펙션 시약(스위스 그렌츠아흐쉬트라세 소재), 또는 Fugene(스위스 그렌츠아흐쉬트라세 소재), Transfectam® 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), TransFast™ 트랜스펙션 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), Tfx™-20 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), Tfx™-50 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), DreamFect™(OZ 바이오사이언스즈(OZ Biosciences); 프랑스 마르세유 소재), EcoTransfect(OZ 바이오사이언스즈; 프랑스 마르세유 소재), TransPass[a] D1 트랜스펙션 시약(뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs); 미국 매사추세츠주 입스위치 소재), LyoVec™/LipoGen™(인비트로겐; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), PerFectin 트랜스펙션 시약(젠란티스(Genlantis); 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), NeuroPORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), GenePORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), GenePORTER 2 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), Cytofectin 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), BaculoPORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), TroganPORTER™ 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), RiboFect(바이오라인(Bioline); 미국 메사추세츠 타운톤 소재), PlasFect(바이오라인; 미국 메사추세츠 타운톤 소재), UniFECTOR(비-브리지 인터내셔널(B-Bridge International); 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재), SureFECTOR(비-브리지 인터내셔널; 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재), 또는 HiFect™(비-브리지 인터내셔널, 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)이 포함된다.

[0618] 투여 핵산의 투과성을 향상시키기 위해, 글리콜, 예를 들어 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 피롤, 예를 들어 2-피롤, 아존 및 테르펜, 예를 들어, 리모넨 및 멘톤을 비롯한 기타 제제가 사용될 수 있다.

[0619] *v. 담체*

[0620] 본 발명의 특정 조성물은 또한 제형 중에 담체 화합물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "담체 화합물" 또는 "담체"는 핵산 또는 그의 유사체를 지칭할 수 있으며, 이것은 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 갖지 않음)이지만, 예를 들면, 생물학적으로 활성인 핵산을 분해하거나 또는 순환으로부터 생물학적 활성인 핵산을 제거하는 것을 촉진함으로써, 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생체 이용 가능성을 감소시키는 생체내 프로세스에 의해, 핵산으로 인식된다. 핵산과 담체 화합물의 동시 투여는, 전형적으로 후자의 물질이 과잉인 것은, 아마도 공통의 수용체에 대하여 담체 화합물과 핵산 사이의 경쟁에 기인하여, 간, 신장 또는 다른 체외 순환 저장소(extracirculatory reservoirs)에서 회수되는 핵산의 양의 실질적인 감소를 초래할 수 있다. 예를 들면, 간 조직에서의 부분적인 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는 폴리이노신산, 덱스트란 설페이트, 폴리시티드산 또는 4-아세트아미도-4'이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 동시 투여되는 경우에 감소될 수 있다(문헌[Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121]; 문헌[Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183]).

[0621] *vi. 부형제*

[0622] 담체 화합물과는 대조적으로, "약제학적 담체" 또는 "부형제"는 약제학적으로 허용 가능한 용매, 현탁화제 또는, 하나 이상의 핵산을 동물에 전달하기 위한 임의의 기타 약리학적 비활성 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있으며, 핵산 및 소정의 약제학적 조성물의 다른 성분과 조합되는 경우, 원하는 벌크, 조도 등이 제공되도록 계획된 투여 방식을 고려하여 선택된다. 전형적인 약제학적 담체로서는, 이에 제한되는 것은 아니나, 결합제(예컨대 사전 젤라틴화된 옥수수 전분(maize starch), 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 등); 충진제(예컨대 락토오스 및 기타 당류, 미세결정성 셀룰로오스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 수소 포스페이트 등); 윤활제(예컨대 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산, 스테아르산 금속염, 수소화 식물성유, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산 나트륨 등); 붕해제(예컨대 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예컨대 소듐 라우릴 설페이트 등)가 포함된다.

[0623] 핵산과 유해하게 반응하지 않는, 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.

[0624] 핵산의 국소 투여를 위한 제형에는 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적 용매의 비수용액 또는, 액체 또는 고체 오일 베이스의 핵산 용액이 포함될 수 있다. 상기 용액에는 또한 완충액, 희석제 및 기타 적절한 첨가제가 포함될 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.

[0625] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.

[0626] *vii. 기타 성분*

[0627] 본 발명의 조성물은, 약제학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 성분을 해당 분야에 확립된 사용 수준에서 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 상기 조성물은, 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 화합성인 추가의 약학적 활성 제제를 포함할 수 있거나, 또는, 염료, 향미제, 보존제, 항산화제, 불투명화제(opacifier), 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태의 물리적 제형화에 유용한 추가적 물질을 포함할 수 있다. 그러나, 첨가시, 이러한 물질은, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 간섭해서는 안 된다. 상기 제형은 살균될 수 있으며, 바람직한 경우, 상기 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충액, 착색제, 향미 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다.

[0628] 수성 현탁액은, 예를 들면, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 비롯한 것으로서, 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.

[0629] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 약제학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-iRNA 메커니즘에 의해 기능하고, 용혈 장애를 치료하는데 유용한 하나 이상의 제제를 포함한다. 그러한 제제의 예에는 항염증제, 항지방증제, 항바이러스제 및/또는 항섬유증제가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0630] 또한, 간을 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 다른 물질, 예를 들어, 실리마린(silymarin)은 또한 본 명세서에 기재된 iRNA와 함께 사용될 수 있다. 간 질환을 치료하는데 유용한 다른 제제는 텔비부딘(telbivudine), 엔테카비르(entecavir) 및 프로테아제 억제제, 예를 들어, 텔라프레비르(telaprevir) 및 예를 들어, Tung 등의 미국 출원 공개 제2005/0148548호, 제2004/0167116호 및 제2003/0144217호; 및 Hale 등의 미국 출원 공개 제2004/0127488호에 개시된 기타 등등을 포함한다.

[0631] 이러한 화합물의 독성 및 치료적 효능은, 예컨대 LD50(집단 내 50%의 치사량) 및 ED50(집단 내 50%의 치료학적 유효량)의 측정을 위해, 세포 배양액 또는 실험 동물에서, 약제학적 표준 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이며, 이는 비 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0632] 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간 사용을 위한 투여량 범위의 제형화에 이용될 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 조성물의 투여량은, 일반적으로, 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것으로서,

ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 존재한다. 상기 투여량은 이용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라, 이 범위 내에서 변할 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 방법에 사용되는 임의의 화합물에서, 치료적 유효 용량은 우선 세포 배양 분석으로부터 추산될 수 있다. 용량은, 동물 모델에서, 화합물 또는, 필요에 따라, 세포 배양에서 측정된 바와 같은 IC50(즉, 증상의 절반-최대 억제(half-maximal inhibition)를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는, 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위가 달성(예컨대 감소된 농도의 폴리펩티드를 달성)되도록, 계산될 수 있다. 이러한 정보는, 인간에서 유용한 용량을 더욱 정확하게 측정하는데 이용될 수 있다. 혈장 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0633] 상기에서 논의된 바와 같은 그들의 투여에 더하여, 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA는 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 유전자 발현, F12 유전자 발현 및/또는 KNG1 유전자 발현)에 의해 매개되는 병리학적 과정의 치료에 효과적인 기타 공지 제제와 조합하여, 투여될 수 있다. 임의의 사례에서, 투여 의사는, 본 명세서에 기술되었거나 또는 해당 분야에 공지된 표준 효능 척도를 이용하여, 관찰된 결과를 기반으로 하여 iRNA의 투여량 및 투여 시기를 조정할 수 있다.

[0634] **VII. 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 억제 방법**

[0635] 본 발명은 또한 세포에서의 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자)의 발현의 억제 방법을 제공한다.

[0636] 일 구현예에서, 본 발명은 세포에서의 KLKB1 유전자의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 세포에서 KLKB1의 발현을 억제하기 위한 유효량으로 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제와 접촉시켜, 이에 의해, 세포에서 KLKB1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0637] 일 구현예에서, 본 발명은 세포에서의 F12 유전자의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 세포에서 F12의 발현을 억제하기 위한 유효량으로 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제와 접촉시켜, 이에 의해, 세포에서 F12의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0638] 일 구현예에서, 본 발명은 세포에서의 KNG1 유전자의 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 세포에서 KNG1의 발현을 억제하기 위한 유효량으로 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제와 접촉시켜, 이에 의해, 세포에서 KNG1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0639] 세포와 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제의 접촉은 시험관내 또는 생체내에서 행해질 수 있다. 생체내에서의 세포와 RNAi 제제의 접촉은 대상체, 예를 들어, 인간 대상체 내의 세포 또는 세포의 군을 RNAi 제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 시험관내 및 생체내 세포의 접촉 방법의 조합도 또한 가능하다. 세포의 접촉은 상기 논의된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 추가로, 세포의 접촉은 본 명세서에 기술되거나 해당 분야에 알려져 있는 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, 예를 들어, $GalNAc_3$ 리간드 또는 관심 부위로 RNAi 제제를 지향시키는 임의의 다른 리간드이다.

[0640] 본 명세서에 사용되는 용어 "억제하는"은 "감소시키는", "침묵화시키는", "하향조절하는", "저해하는" 및 다른 유사한 용어와 상호교환 가능하게 사용되며, 임의의 억제 수준을 포함한다.

[0641] 어구 "접촉 활성화 경로 유전자의 발현을 억제하는"은 임의의 접촉 활성화 경로 유전자(예를 들어, 마우스 접촉 활성화 경로 유전자, 랫트 접촉 활성화 경로 유전자, 원숭이 접촉 활성화 경로 유전자 또는 인간 접촉 활성화 경로 유전자) 및 접촉 활성화 경로 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하려는 의도이다.

[0642] 어구 "KLKB1의 발현을 억제하는"은 임의의 KLKB1 유전자(예를 들어, 마우스 KLKB1 유전자, 랫트 KLKB1 유전자, 원숭이 KLKB1 유전자 또는 인간 KLKB1 유전자) 및 KLKB1 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, KLKB1 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 KLKB1 유전자, 돌연변이 KLKB1 유전자(예를 들어, 아밀로이드 침착을 야기하는 돌연변이 KLKB1 유전자) 또는 트랜스제닉 KLKB1 유전자일 수 있다.

[0643] "KLKB1 유전자의 발현을 억제하는"은 KLKB1 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, KLKB1 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. KLKB1 유전자의 발현은 KLKB1 유전자 발현과 관련된 임의의 변수, 예를 들어, KLKB1 mRNA 수준, KLKB1 단백질 수준 또는 아밀로이드 침착의 수 또는 정도의 수준 또는 수준의 변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료를 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 평가될 수 있다.

[0644] 어구 "F12의 발현을 억제하는"은 임의의 F12 유전자(예를 들어, 마우스 F12 유전자, 랫트 F12 유전자, 원숭이 F12 유전자 또는 인간 F12 유전자) 및 F12 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, F12 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 F12 유전자, 돌연변이 F12 유전자(예를 들어, 돌연변이 F12 유전자) 또는 트랜스제닉 F12 유전자일 수 있다.

[0645] "F12 유전자의 발현을 억제하는"은 F12 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, F12 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. F12 유전자의 발현은 F12 유전자 발현과 관련된 임의의 변수, 예를 들어, F12 mRNA 수준, F12 단백질 수준 또는 아밀로이드 침착의 수 또는 정도의 수준 또는 수준의 변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료를 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 평가될 수 있다.

[0646] 어구 "KNG1의 발현을 억제하는"은 임의의 KNG1 유전자(예를 들어, 마우스 KNG1 유전자, 랫트 KNG1 유전자, 원숭이 KNG1 유전자 또는 인간 KNG1 유전자) 및 KNG1 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, KNG1 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 KNG1 유전자, 돌연변이 KNG1 유전자(예를 들어, 돌연변이 KNG1 유전자) 또는 트랜스제닉 KNG1 유전자일 수 있다.

[0647] "KNG1 유전자의 발현을 억제하는"은 KNG1 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, KNG1 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. KNG1 유전자의 발현은 KNG1 유전자 발현과 관련된 임의의 변수, 예를 들어, KNG1 mRNA 수준, KNG1 단백질 수준 또는 아밀로이드 침착의 수 또는 정도의 수준 또는 수준의 변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료를 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 평가될 수 있다.

[0648] 억제는 대조군 수준에 비한 접촉 활성화 경로 유전자 발현과 관련된 하나 이상의 변수의 절대적 또는 상대적 수준의 감소에 의해 평가될 수 있다. 대조군 수준은 해당 분야에 이용되는 임의의 유형의 대조군 수준, 예를 들어, 투여-전 기준선 수준 또는 처리되지 않거나 대조군(예를 들어, 완충제 단독의 대조군 또는 비활성 제제 대조군)으로 처리되는 유사한 대상체, 세포 또는 시료로부터 결정되는 수준일 수 있다.

[0649] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자)의 발현은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%. 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 억제된다.

[0650] 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제는 접촉 활성화 경로 유전자가 전사되고, 제1 세포 또는 세포의 군과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포의 군(대조군 세포(들))에 비하여, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현이 억제되도록 처리된(예를 들어, 세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 제제와 접촉시키거나 본 발명의 RNAi 제제를 세포가 존재하는 또는 존재하였던 대상체에게 투여함에 의함) 제1 세포 또는 세포의 군(이러한 세포는 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료에 존재할 수 있음)에 의해 발현되는 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수 있다. 바람직한 구현예에서, 억제는 하기의 식을 사용하여 처리된 세포에서의 mRNA의 수준을 대조군 세포에서의 mRNA의 수준의 백분율로 표현함으로써 평가된다:

[0651] $$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0652] 대안적으로, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제는 접촉 활성화 경로 유전자 발현, 예를 들어, KLKB1 단백질 발현, F12 단백질 발현, KNG1 단백질 발현, 피브린 침착, 혈전 형성 또는 브래디키닌 수준과 기능적으로 관련된 파라미터의 감소에 관하여 평가될 수 있다. 접촉 활성화 경로 유전자 침묵화는 구성적으로 또는 게놈 조작에 의해 접촉 활성화 경로 유전자를 발현하는 임의의 세포에서 그리고 해당 분야에 알려져 있는 임의의 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0653] 접촉 활성화 경로 단백질의 발현의 억제는 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 접촉 활성화 경로 단백질의 수준(예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료에서 발현되는 단백질의 수준)의 감소에 의해 나타날 수 있다. 상기에 설명된 바와 같이, mRNA 억제의 평가를 위하여, 처리된 세포 또는 세포의 군에서의 단백질 발현 수준의 억제는 유사하게 대조군 세포 또는 세포의 군에서의 단백질의 수준의 백분율로서 표현될 수 있다.

[0654] 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포의 군은 본 발명의 RNAi 제제와 아직 접촉되지 않은 세포 또는 세포의 군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포 또는 세포의 군은 RNAi 제제로의 대상체의 처치 이전에 개별 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물 대상체)로부터 유래될 수 있다.

[0655] 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 접촉 활성화 경로 mRNA의 수준 또는 순환하는 접촉 활성화 경로 mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위하여 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 시료에서의 접촉 활성화 경로 유전자의 발현 수준은 전사되는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 부분, 예를 들어, KLKB1 유전자의 mRNA, F12 유전자의 mRNA 및/또는 KNG1 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는 RNA 추출 기법을 사용하여, 예를 들어, 산 페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; 바이오제네시스(Biogenesis)), RNeasy RNA 제조 키트(퀴아젠(Qiagen)) 또는 PAXgene(스위스 소재의 PreAnalytix)를 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 전형적인 분석 형식은 핵 런-온(run-on) 분석, RT-PCR, RNase 보호 분석(문헌[Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035]), 노던 블롯팅, 인 시츄(*in situ*) 혼성화 및 마이크로어레이 분석을 포함한다. 순환하는 KLKB1 mRNA는 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 PCT/US2012/043584호에 기술된 방법을 사용하여 검출될 수 있다.

[0656] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준은 핵산 프로브를 사용하여 결정된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "프로브"는 특정 접촉 활성화 경로 유전자에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 해당 분야의 숙련자에 의해 합성되거나, 적절한 생물학적 제조물로부터 유래될 수 있다. 프로브는 특이적으로 표지화되도록 설계될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자의 예에는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0657] 분리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석 및 프로브 어레이를 포함하나 이들에 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 분석에 사용될 수 있다. mRNA 수준의 결정을 위한 1가지 방법은 분리된 mRNA를 KLKB1 mRNA에 혼성화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, mRNA를 고체 표면상에 고정화시키고, 예를 들어, 분리된 mRNA를 아가로스 겔상에 전개시키고, mRNA를 겔로부터 멤브레인, 예를 들어, 니트로셀룰로스로 전달함으로써 프로브와 접촉시킨다. 대안적인 구현예에서, 프로브(들)를 고체 표면에 고정화시키고, mRNA를 예를 들어, 아피메트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 분석에서 프로브(들)와 접촉시킨다. 숙련자는 접촉 활성화 경로 유전자 mRNA의 수준의 결정에 사용하기 위하여 알려져 있는 mRNA 검출 방법을 용이하게 사용할 수 있다.

[0658] 시료 중 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준을 결정하기 위한 대안적인 방법은 예를 들어, RT-PCR(Mullis, 1987, 미국 특허 제4,683,202호에 기재된 실험 구현예), 리가제 연쇄 반응(문헌[Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193]), 자가 유지 서열 복제(문헌[Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878]), 전사 증폭 시스템(문헌[Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177]), Q-Beta 복제효소(문헌[Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197]), 회전환 복제(Lizardi 등의 미국 특허 제5,854,033호) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 의한 시료 중 mRNA의 핵산 증폭 및/또는 역전사효소(cDNA를 제조하기 위함)의 과정에 이어서 해당 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 기법을 사용한 증폭된 분자의 검출을 수반한다. 이러한 분자가 매우 낮은 수로 존재한다면 이들 검출 계획은 핵산 분자의 검출을 위해 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqMan™ 시스템)에 의해 결정된다.

[0659] 접촉 활성화 경로 mRNA의 발현 수준은 (예를 들어, 혼성화 분석, 예를 들어, 노던, 서던, 돗트 등에 사용되는) 멤브레인 블롯 또는 마이크로웰, 시료 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. KLKB1 발현 수준의 결정은 또한 용액 중 핵산 프로브의 사용을 포함할 수 있다.

[0660] 바람직한 구현예에서, mRNA 발현의 수준은 분지형 DNA(bDNA) 분석 또는 리얼 타임(real time) PCR(qPCR)을 사용하여 평가된다. 이들 방법의 이용은 본 명세서에 제시된 실시예에 기술되고 예시되어 있다.

[0661] 접촉 활성화 경로 단백질 발현의 수준은 단백질 수준의 측정을 위한 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박막 크로마토그래피(TLC), 과확산(hyperdiffusion) 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침강소 반응, 흡수

분광법, 비색 분석, 분광 분석, 유세포분석, 면역확산(단일 또는 이중), 면역전기영동, 웨스턴 블롯팅, 방사성 면역분석(RIA), 효소-연결 면역흡착 분석(ELISA), 면역형광 분석, 전기화학발광 분석 등을 포함한다.

[0662] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법의 효능은, 접촉 활성화 경로-관련 질환의 증상의 감소, 예를 들어, 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 부종 종창, 전구증; 후두부 종창; 비소양성 발진; 구역; 구토; 또는 복통의 감소를 검출하거나 모니터링함으로써 모니터링할 수 있다. 이들 증상은 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 평가될 수 있다.

[0663] 본 명세서에 사용되는 용어 "시료"는 대상체로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직, 및 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직의 집합을 지칭한다. 생물학적 유체의 예에는 혈액, 혈청 및 장액, 혈장, 림프, 소변, 뇌척수액, 타액, 안구 유체 등이 포함된다. 조직 시료는 조직, 기관 또는 국소화 영역으로부터의 시료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 시료는 특정 기관, 기관의 부분 또는 그들 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 시료는 간(예를 들면, 전간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 간의 특정 유형의 세포들, 예를 들면 간세포), 망막 또는 망막의 일부(예를 들면, 망막색소상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 일부(예를 들면, 심실 또는 맥락막망), 또는 췌장 또는 췌장의 특정 세포 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 바람직한 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 채혈된 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 유래된 간 조직 또는 망막 조직을 지칭한다.

[0664] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, RNAi 제제는 RNAi 제제가 대상체 내의 특정 부위에 전달되도록 대상체에게 투여된다. 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제는 대상체 내의 특정 부위로부터의 유체 또는 조직으로부터 유래된 시료 중 접촉 활성화 경로 유전자 mRNA 또는 접촉 활성화 경로 단백질의 수준 또는 그의 수준의 변화의 측정을 사용하여 평가될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 췌장으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한, 부위는 전술된 부위 중 어느 하나로부터의 세포의 하위섹션 또는 하위군일 수 있다. 또한, 부위는 특정 유형의 수용체를 발현하는 세포를 포함할 수 있다.

[0665] **VIII. 접촉 활성화 경로-관련 질환의 치료 또는 예방 방법**

[0666] 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환, 장애 및/또는 병증을 갖거나, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환, 장애 및/또는 병증이 발생하기 쉬운 대상체에게 본 발명의 iRNA 제제(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 또는 이들 중 임의의 것의 조합, 즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합)를 포함하는 조성물 또는 iRNA 제제(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 또는 이들 중 임의의 것의 조합)를 포함하는 약제학적 조성물 또는 iRNA(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 또는 이들 중 임의의 것의 조합)를 포함하는 벡터를 투여하는 단계를 포함하는 치료적 및 예방적 방법을 제공한다. 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환의 비제한적인 예에는 예를 들어, 혈전성향증, 유전성 혈관부종(HAE)(예를 들어, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 또는 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종), 프레칼리크레인 결핍, 악성 본태성 고혈압, 고혈압, 말기 신장 질환, 프레처 인자 결핍, 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 부종 종창, 전구증; 후두부 종창; 비소양성 발진; 구역; 구토; 복통이 포함된다.

[0667] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 혈전성향증이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 HAE이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 프레칼리크레인 결핍이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 악성 본태성 고혈압이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 고혈압이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 말기 신장 질환이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자-관련 질환은 플레처 인자 결핍이다.

[0668] 본 발명의 방법은 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자 발현 및/또는 접촉 활성화 경로 단백질 생성의 감소로 이익을 얻을 대상체를 치료하는데 유용하다. 일 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1) 유전자 발현의 수준의 감소 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체에서의 KLKB1 단백질의 수준의 감소

방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 인자 XII(하게만 인자)(F12) 유전자 발현의 수준의 감소 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체에서의 F12 단백질의 수준의 감소 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 키니노겐 1(KNG1) 유전자 발현의 수준의 감소 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체에서의 KNG1 단백질의 수준의 감소 방법을 제공한다.

[0669] 또한, 본 발명은 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 유전성 혈관부종을 갖는 대상체에서의 브래디키닌의 수준의 감소 방법을 제공한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 본 발명의 dsRNA(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 또는 이들 중 임의의 것의 조합, 즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 유전성 혈관부종을 갖는 대상체에서의 브래디키닌의 수준의 감소 방법을 제공한다.

[0670] 일 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0671] 또 다른 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는

단계를 포함한다.

[0672] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈전성향증을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 혈전성향증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혈전성향증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혈전성향증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 혈전성향증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0673] 일 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증, 유전성 혈관부종(HAE), 예를 들어, 상승된 브래디키닌의 존재, 사지, 얼굴, 후두부, 상기도, 복부, 몸통 및 생식기의 부종 종창, 전구증; 후두부 종창; 비소양성 발진; 구역; 구토; 복통을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 예방적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA, 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0674] 일 양태에서, 본 발명은 혈전 형성의 위험이 있는 대상체에서의 혈전의 형성의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 예방적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA, 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈전 형성의 위험이 있는 대상체에서 혈전의 형성을 예방하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로

하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0675] "혈전의 형성 위험이 있는 대상체"는 외과 환자(예를 들어, 일반 수술, 치과 수술, 정형외과 수술(예를 들어, 무릎 또는 엉덩이 교체 수술), 외상 수술, 종양 수술); 내과 환자(예를 들어, 운동억제 질환을 갖는 대상체, 예를 들어, 3일 초과의 침상 안정을 갖는 대상체 및/또는 장기간 정맥내 카테터의 이용을 갖는 대상체; 심방 세동을 갖는 대상체; 노인 대상체; 신장 손상을 갖는 대상체; 인공 심장 판막을 갖는 대상체; 심부전을 갖는 대상체; 암을 갖는 대상체); 임신한 대상체; 산후 대상체; 이저에 혈전을 가졌던 대상체; 호르몬 대체 요법을 받고 있는 대상체; 예를 들어, 비행기 또는 자동차에서 장기간 동안 앉아 있는 대상체; 및 비만 대상체를 포함한다.

[0676] 일 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체에서의 혈관부종 발작의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 예방적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA, 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈전 형성의 위험이 있는 대상체에서 혈전의 형성을 예방하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 예방적 방법(및 용도)은 예방적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0677] 일 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, KLKB1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0678] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, F12 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0679] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, KNG1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0680] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, KLKB1 유전자 발현 및/또는 KLKB1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, KLKB1 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체의 치료용 약제의 제조에서의 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0681] 일 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, F12 유전자 발현 및/또는 F12 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, F12 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관

련 질환을 갖는 대상체의 치료용 약제의 제조에서의 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0682] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, KNG1 유전자 발현 및/또는 KNG1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, KNG1 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체의 치료용 약제의 제조에서의 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0683] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KLKB1 유전자 발현 및/또는 KLKB1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애를 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방을 위한 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0684] 또 다른 양태에서, 본 발명은 F12 유전자 발현 및/또는 F12 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애를 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방을 위한 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0685] 또 다른 양태에서, 본 발명은 KNG1 유전자 발현 및/또는 KNG1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애를 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방을 위한 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0686] 추가의 양태에서, 본 발명은 KLKB1 유전자 발현 및/또는 KLKB1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0687] 일 구현예에서, KLKB1을 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 KLKB1 유전자의 발현이 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 KLKB1-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0688] 본 발명의 방법 및 용법은 표적 KLKB1 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되도록 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 표적 KLKB1 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 이상 동안 감소된다.

[0689] 추가의 양태에서, 본 발명은 F12 유전자 발현 및/또는 F12 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0690] 일 구현예에서, F12를 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 F12 유전자의 발현이 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0691] 본 발명의 방법 및 용법은 표적 F12 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되도록 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 표적 F12 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 이상 동안 감소된다.

[0692] 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1 유전자 발현 및/또는 KNG1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0693] 일 구현예에서, KNG1을 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 KNG1 유전자의 발현이 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0694] 본 발명의 방법 및 용법은 표적 KNG1 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되도록 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 표적 KNG1 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 이상 동안 감소된다.

[0695] 본 발명의 방법 및 용도에 따른 dsRNA의 투여는 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 환자에서 이러한 질환 또는 장애의 중증도, 증후, 증상 및/또는 마커의 감소를 초래할 수 있다. 이러한 맥락에서 "감소"는 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%일 수 있다.

[0696] 예를 들어, 질환의 진행, 질환의 완화(remission), 증상의 중증도, 통증의 감소, 삶의 질, 치료 효과의 유지에 필요한 약제의 용량, 질환 마커의 수준 또는, 예방 대상 또는 치료되는 소정의 질환에 적절한 기타 임의의 측정 가능한 파라미터의 측정에 의해, 질환의 치료 또는 예방 효능을 평가할 수 있다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 해당 분야의 숙련자의 능력 내일 것이다. 예를 들면, HAE의 치료 효능은, 예를 들어 HAE 증상 또는 브래디키닌 수준의 주기적 모니터링에 의해, 평가할 수 있다. 초기 측정치와 이후 측정치의 비교에 의해, 의료진에, 치료가 효과적인지 여부에 대한 지표가 제공된다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 해당 분야의 숙련자의 능력 내이다. 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 그의 약제학적 조성물의 투여와 관련하여, 접촉 활성화 경로-관련 질환"에 대해 효과적"이라는 것은, 임상적으로 적절한 방식의 투여가, 적어도 통계적으로 유의미한 분율의 환자에서, 증상의 개선, 치유, 질환의 감소, 생존 기간의 연장, 삶의 질의 개선, 또는, HAE 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환 및 관련 원인의 치료에 능숙한 의료진에 의해, 일반적으로 긍정적인 것으로 인식되는 기타 효과와 같은 유리한 효과를 초래한다는 것을 나타낸다.

[0697] 질환 상태의 하나 이상의 파라미터에서, 통계적으로 유의미한 개선이 존재하거나 또는, 그 외에는 예상되는 증상의 발생 또는 악화의 실패에 의해, 치료 또는 예방 효과는 명백하다. 예로서, 질환의 측정 가능한 파라미터의 적어도 10% 및 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상의 유리한 변화는 효과적인 치료의 지표일 수 있다. 또한, 해당 분야에 공지된 바와 같이, 소정 질환의 실험 동물 모델을 이용하여, 소정의 iRNA 약물 또는 상기 약물의 제형의 효능을 판단할 수 있다. 실험 동물 모델의 이용시, 마커 또는 증상의 통계적으로 유의미한 감소가 관찰되는 경우, 치료 효과가 명백하다.

[0698] iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg의 dsRNA, 2.6 mg/kg의 dsRNA, 2.7 mg/kg의 dsRNA, 2.8 mg/kg의 dsRNA, 2.9 mg/kg의 dsRNA, 3.0 mg/kg의 dsRNA, 3.1 mg/kg의 dsRNA, 3.2 mg/kg의 dsRNA, 3.3 mg/kg의 dsRNA, 3.4 mg/kg의 dsRNA, 3.5 mg/kg의 dsRNA, 3.6 mg/kg의 dsRNA, 3.7 mg/kg의 dsRNA, 3.8 mg/kg의 dsRNA, 3.9 mg/kg의 dsRNA, 4.0 mg/kg의 dsRNA, 4.1 mg/kg의 dsRNA, 4.2 mg/kg의 dsRNA, 4.3 mg/kg의 dsRNA, 4.4 mg/kg의 dsRNA, 4.5 mg/kg의 dsRNA, 4.6 mg/kg의 dsRNA, 4.7 mg/kg의 dsRNA, 4.8 mg/kg의 dsRNA,

4.9 mg/kg의 dsRNA, 5.0 mg/kg의 dsRNA, 5.1 mg/kg의 dsRNA, 5.2 mg/kg의 dsRNA, 5.3 mg/kg의 dsRNA, 5.4 mg/kg의 dsRNA, 5.5 mg/kg의 dsRNA, 5.6 mg/kg의 dsRNA, 5.7 mg/kg의 dsRNA, 5.8 mg/kg의 dsRNA, 5.9 mg/kg의 dsRNA, 6.0 mg/kg의 dsRNA, 6.1 mg/kg의 dsRNA, 6.2 mg/kg의 dsRNA, 6.3 mg/kg의 dsRNA, 6.4 mg/kg의 dsRNA, 6.5 mg/kg의 dsRNA, 6.6 mg/kg의 dsRNA, 6.7 mg/kg의 dsRNA, 6.8 mg/kg의 dsRNA, 6.9 mg/kg의 dsRNA, 7.0 mg/kg의 dsRNA, 7.1 mg/kg의 dsRNA, 7.2 mg/kg의 dsRNA, 7.3 mg/kg의 dsRNA, 7.4 mg/kg의 dsRNA, 7.5 mg/kg의 dsRNA, 7.6 mg/kg의 dsRNA, 7.7 mg/kg의 dsRNA, 7.8 mg/kg의 dsRNA, 7.9 mg/kg의 dsRNA, 8.0 mg/kg의 dsRNA, 8.1 mg/kg의 dsRNA, 8.2 mg/kg의 dsRNA, 8.3 mg/kg의 dsRNA, 8.4 mg/kg의 dsRNA, 8.5 mg/kg의 dsRNA, 8.6 mg/kg의 dsRNA, 8.7 mg/kg의 dsRNA, 8.8 mg/kg의 dsRNA, 8.9 mg/kg의 dsRNA, 9.0 mg/kg의 dsRNA, 9.1 mg/kg의 dsRNA, 9.2 mg/kg의 dsRNA, 9.3 mg/kg의 dsRNA, 9.4 mg/kg의 dsRNA, 9.5 mg/kg의 dsRNA, 9.6 mg/kg의 dsRNA, 9.7 mg/kg의 dsRNA, 9.8 mg/kg의 dsRNA, 9.9 mg/kg의 dsRNA, 9.0 mg/kg의 dsRNA, 10 mg/kg의 dsRNA, 15 mg/kg의 dsRNA, 20 mg/kg의 dsRNA, 25 mg/kg의 dsRNA, 30 mg/kg의 dsRNA, 35 mg/kg의 dsRNA, 40 mg/kg의 dsRNA, 45 mg/kg의 dsRNA, 또는 약 50 mg/kg의 dsRNA이 대상체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 0.5 mg/kg의 dsRNA가 대상체에게 투여될 수 있다. 전술된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0699] 특정 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 지질을 포함하는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 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/kg이 대상체에게 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0700] 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. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0701] 다른 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/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 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/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 용량이 대상체에 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 약 10 내지 약 30 mg/kg의 dsRNA의 치료량이 대상체에 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0702] 예를 들면, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg이 대상체에 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0703] 본 발명의 특정 구현예에서, 예를 들면, 이중-가닥 RNAi 제제가 제제의 절단 부위에 또는 절단 부위 부근에 이러한 하나의 모티프, 6개의 포스포로티오에이트 결합 및 리간드를 포함하는 변형(예를 들면, 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프)을 포함하는 경우, 이러한 제제는 약 0.01 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg의 용량으로 투여된다. 상기 언급된 값의 중간 값 및 범위도 본 발명의 일부인 것으로 의도되며, 예를 들어, RNAi 제제는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.45 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0704] 예를 들어, RNAi 제제, 예를 들어, 약제학적 조성물에서 RNAi 제제는 약 0.01 mg/kg, 0.0125 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.0175 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.0225 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.0275 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.0325 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.0375 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.0425 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.0475 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0525 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.0575 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.0625 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.0675 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.0725 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.0775 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.0825 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.0875 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.0925 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.0975 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.475 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 상기 언급된 값의 중간 값도 본 발명

의 일부인 것으로 의도된다.

[0705] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 650 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 550 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 850 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 750 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 650 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 850 mg, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 약 300 mg 내지 약 750 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 650 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 550 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 850 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 약 400 mg 내지 약 650 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 550 mg 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0706] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg 또는 약 900 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0707] iRNA는 일정 시간, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 약 25분의 기간에 걸쳐, 정맥 내 주입에 의해, 투여될 수 있다. 정기적 체계로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상의 기간 동안, 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복 투여될 수 있다. 초기 치료 섭생 후, 치료는 감소된 빈도 체계로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안의 매주 또는 격주 투여 후, 6개월 또는 1년 또는 그 이상의 기간 동안, 월 1회 반복 투여될 수 있다.

[0708] iRNA의 투여는, 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 구획에서, 접촉 활성화 경로 단백질(즉, KLKB1 단백질, F12 단백질 및/또는 KNG1 단백질)의 존재 및/또는 브래디키닌 수준을 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%, 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%, 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상으로 감소시킬 수 있다.

[0709] 완전한 용량의 iRNA를 투여하기 전에, 더 소량의 용량, 예를 들어 5% 주입량을 환자에 투여할 수 있고, 알러지 반응과 같은 부작용에 대해 모니터링할 수 있다. 또 다른 예에서, 환자를 사이토카인(예컨대 TNF-알파 또는 INF-알파) 수준의 증가와 같은 원치 않는 면역 자극 효과에 대해, 모니터링할 수 있다.

[0710] 접촉 활성화 경로 유전자 발현에 대한 억제 효과로 인해, 본 발명에 따른 조성물 또는 그로부터 제조된 약제학적 조성물은 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

[0711] 본 발명의 iRNA는, 변형 또는 비변형된 iRNA 제제가 "유리 iRNA"로서, 수성 용매 또는 적절한 완충 용매에 직접 현탁화된 "네이키드(naked)" 형태로 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 약제학적 조성물의 부재 하에 투여된다. 유리 iRNA는 적절한 완충 용액 내에 존재할 수 있다. 상기 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. iRNA를 포함하는 완충 용액의 pH 및 삼투압몰농도는, 대상체에 투여되기에 적절하도록 조정될 수 있다.

[0712] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 약제학적 조성물, 예를 들어 dsRNA 리포좀 제형으로 투여될 수 있다.

[0713] 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체이다.

[0714] 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체의 처치는 치료적 및 예방적 처치를 포함한다.

[0715] 본 발명은 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 알려져 있는 약제 및/또는 알려져 있는 치료 방법, 예를 들어, 이들 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 병용하여, 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하기 위한,

iRNA 제제 또는 그의 약제학적 조성물의 용도 및 방법을 추가로 제공한다.

[0716] 예를 들어, 특정 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 예를 들어, 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 접촉 활성화 경로-관련 질환을 치료하는데 유용한 제제와 함께 투여된다. 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하는데 적절한 추가의 치료제 및 치료 방법은 접촉 활성화 경로 유전자의 상이한 부분을 표적으로 하는 iRNA 제제, 안드로겐 또는 치료제, 예를 들어, C1INH 대체 단백질, 칼리크레인 억제제 펩티드, 브래디키닌 B2 수용체 길항제 펩티드, 또는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 치료하기 위한 기타 치료제 및/또는 수술 또는 이들 중 임의의 것의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 안드로겐, 예를 들어, 다나졸(danazol) 또는 옥산드롤론(oxandrolone), 베리너트(Berinert)®, 신라이즈(Cinryze)™, 루코네스트(Rhuconest)®, 에칼란티드(Ecallantide), 피라지르(Firazyr)®, 칼비토르(Kalbitor) 또는 이들 중 임의의 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0717] 특정 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 제1 iRNA 제제는 접촉 활성화 경로 유전자의 상이한 부분을 표적으로 하는 제2 iRNA 제제와 병용하여 투여된다. 예를 들어, 제1 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 상기 제1 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이며; 제2 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하며, 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 제2 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0718] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및/또는 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형을 포함한다.

[0719] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로헥시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로헥세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0720] 특정 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 제1 iRNA 제제는 접촉 활성화 경로 유전자와 상이한 유전자를 표적으로 하는 제2 iRNA 제제와 병용하여 투여된다. 예를 들어, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제는 응고 인자 XII(F12) 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제와 병용하여 투여될 수 있다. KLKB1 유전자를 표적으로 하는 제1 iRNA 제제 및 KLKB1 유전자와 상이한 유전자, 예를 들어, 응고 인자 XII(F12) 유전자를 표적으로 하는 제2 iRNA 제제는 동일한 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 대안적으로, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 제1 iRNA 제제 및 KLKB1 유전자와 상이한 유전자, 예를 들어, 응고 인자 XII(F12) 유전자를 표적으로 하는 제2 iRNA 제제는 상이한 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

[0721] iRNA 제제 및 추가의 치료제 및/또는 치료는 동시에 및/또는 동일한 조합으로, 예를 들어, 비경구적으로 투여될 수 있거나, 추가의 치료제는 개별 조성물의 일부로서 또는 개별 시간에 및/또는 해당 분야에 알려져 있거나 본 명세서에 기재된 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0722] 또한, 본 발명은 세포에서 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 발현, F12 발현 또는 KNG1 발현)을 감소하고/거나 억제하기 위한, 본 발명의 iRNA 제제 및/또는 본 발명의 iRNA 제제를 함유하는 조성물의 이용 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 발현, F12 발현 또는 KNG1 발현)을 감소하고/거나 억제하는데 사용하기 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 세포에서 접촉 활성화 경로 유전자 발현(즉, KLKB1 발현, F12 발현 또는 KNG1 발현)을 감소하고/거나 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 접촉 활성화 경로 단백질 생성(즉,

KLKB1 단백질 생성, F12 단백질 생성 또는 KNG1 단백질 생성)을 감소하고/거나 억제하는데 사용하기 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 세포에서 접촉 활성화 경로 단백질 생성(즉, KLKB1 단백질 생성, F12 단백질 생성 또는 KNG1 단백질 생성)을 감소하고/거나 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 방법 및 용법은 세포를 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA와 접촉시키는 단계 및 접촉 활성화 경로 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 세포를 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 접촉 활성화 경로 유전자의 발현을 억제하거나, 접촉 활성화 경로 단백질 생성을 억제하는 단계를 포함한다.

[0723] 유전자 발현의 감소는 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가할 수 있다. 예를 들면, KLKB1의 발현의 감소는, 해당 분야의 숙련자에게 익숙한 방법, 예를 들어, 노던 블로팅, qRT-PCR을 사용하여, KLKB1의 mRNA 발현 수준을 측정하고/거나, 웨스턴 블로팅, 면역학적 기법, 유세포 분석, ELISA와 같은, 해당 분야의 숙련자에게 익숙한 방법을 사용하여, KLKB1의 단백질 수준을 측정하고/거나, KLKB1의 생물학적 활성을 측정함으로써, 측정할 수 있다.

[0724] 본 발명의 방법 및 용도에서, 세포는 시험관내 또는 생체내에서 접촉될 수 있으며, 즉, 세포는 대상체 내에 존재할 수 있다.

[0725] 본 발명의 방법을 사용한 치료에 적절한 세포는 접촉 활성화 경로 유전자를 발현하는 임의의 세포, 예를 들어, 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체로부터의 세포 또는 접촉 활성화 경로 유전자 또는 접촉 활성화 경로 유전자의 일부를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 세포일 수 있다. 본 발명의 방법 및 용도에 사용하기에 적합한 세포는 포유동물 세포, 예컨대, 영장류 세포(예컨대, 인간 세포 또는 비인간 영장류 세포, 예컨대, 원숭이 세포 또는 침팬지 세포), 비영장류 세포(예컨대, 소 세포, 돼지 세포, 낙타 세포, 라마 세포, 말 세포, 염소 세포, 토끼 세포, 양 세포, 햄스터, 기니 피그 세포, 고양이 세포, 개 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 사자 세포, 호랑이 세포, 곰 세포 또는 버팔로 세포), 조류 세포(예컨대, 오리 세포 또는 거위 세포) 또는 고래 세포일 수 있다. 일 구현예에 있어서, 세포는 인간 세포이다.

[0726] 접촉 활성화 경로 유전자 발현은 세포에서 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100% 억제될 수 있다.

[0727] 접촉 활성화 경로 단백질 생성은 세포에서 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100% 억제될 수 있다.

[0728] 본 발명의 생체내 방법 및 용법은 iRNA를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, iRNA는 치료될 포유동물의 접촉 활성화 경로 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 치료될 유기체가 인간인 경우, 조성물을 이들에 제한되는 것은 아니나, 피하, 정맥 내, 경구, 복강 내, 또는 두개 내(예컨대 뇌실 내, 뇌 실질 내, 및 척추강 내), 근육 내, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장, 및 국소(구강 및 설하 포함) 투여를 비롯한 비경구 경로를 포함하는 해당 분야에 공지된 임의의 수단에 의하여 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 피하 또는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일 구현예에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0729] 일부 구현예에서는, 데포 주사(depot injection)를 통해 투여된다. 데포 주사는 연장된 기간 동안 일정한 방식으로 iRNA를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는, 바람직한 효과, 예컨대 바람직한 KLKB1의 억제 또는 치료적 또는 예방적 효과를 수득하는 데 필요한 투여 빈도를 감소시킬 수 있다. 데포 주사는 또한, 더욱 일정한 혈청 농도를 제공할 수 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근육 내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 데포 주사는 피하 주사이다.

[0730] 일부 구현예에서는, 펌프를 통해 투여된다. 상기 펌프는 외부 펌프 또는 외과적으로 이식된 펌프일 수 있다. 특

정 구현예에서, 상기 펌프는 피하 이식 삼투 펌프이다. 다른 구현예에서, 상기 펌프는 주입 펌프이다. 주입 펌프는 정맥 내, 피하, 동맥, 또는 경막 외 주입을 위해 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 주입 펌프는 피하 주입 펌프이다. 다른 구현예에서, 상기 펌프는, iRNA를 대상체에게 전달하는 외과적으로 이식된 펌프이다.

[0731] 투여 방식은, 바람직한 것이 국소 처리인지 또는 전신 처리인지 여부 및, 처리 영역을 기반으로 하여, 선택될 수 있다. 표적화의 향상을 위해, 투여 경로 및 부위가 선택될 수 있다.

[0732] 일 양태에서, 본 발명은 또한 포유동물, 예컨대 인간에서, KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 포유동물에서, KLKB1 유전자의 발현의 억제에 사용하기 위한 것으로서, 포유동물의 세포에서 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 포유동물에서, KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 약제의 제조에서, 포유동물의 세포에서 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA의 용도를 제공한다.

[0733] 상기 방법 및 용법은 포유동물의 세포에서 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계 및 포유동물을 KLKB1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해 포유동물에서 KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0734] 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한 포유동물, 예를 들어, 인간에서 F12 유전자의 발현을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 포유동물에서 F12 유전자의 발현을 억제하는데 사용하기 위한 포유동물의 세포 내의 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서의 F12 유전자의 발현의 억제용 약제의 제조에서의 포유동물의 세포 내의 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0735] 방법 및 용법은 포유동물의 세포에서 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계 및 포유동물을 F12 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 포유동물에서 F12 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0736] 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한, 포유동물, 예를 들어, 인간에서의 KNG1 유전자의 발현의 억제 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 포유동물에서 KNG1 유전자의 발현을 억제하는데 사용하기 위한 포유동물의 세포 내의 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 KNG1 유전자의 발현의 억제용 약제의 제조에서의 포유동물의 세포 내의 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0737] 상기 방법 및 용법은, 포유동물의 세포에서 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 포유동물, 예를 들어, 인간에 투여하는 단계 및, 포유동물을 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 분해가 수득되기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 포유동물에서, KNG1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0738] 유전자 발현의 감소는, 해당 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 qRT-PCR에 의해, iRNA가 투여된 대상체의 말초 혈액 시료에서, 평가할 수 있다. 단백질 생성의 감소는, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 ELISA 또는 웨스턴 블로팅과 같은 방법 및 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 평가할 수 있다. 일 구현예에서, 조직 시료는 접촉 활성화 경로 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 작용한다. 또 다른 구현예에서, 혈액 시료는 접촉 활성화 경로 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 작용한다.

[0739] 일 구현예에서, iRNA 제제의 투여 후, 생체내 표적의 RISC 매개 절단의 검증을, 5'-RACE 또는, 해당 분야에 공지된 바와 같은 변형 프로토콜을 수행하여, 실시한다(문헌[Lasham A et al., (2010) Nucleic Acid Res, 38 (3) p-e19])(문헌[Zimmermann et al. (2006) Nature 441: 111-4]).

[0740] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시되며, 하기의 실시예는 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에 언급된 모든 참조문헌, 특허 및 특허 출원 공보의 전체 내용 및 도면 및 서열 목록은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0741] **실시예**

[0742] **실시예 1. KLKB1 iRNA 합성**

[0743] *시약 공급처*

[0744] 시약 공급처가 구체적으로 본 명세서에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 수득될 수 있다.

[0745] *전사물*

[0746] *siRNA 설계*

[0747] 인간 KLKB1, "칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1"을 표적으로 하는 siRNA의 세트(REFSeq 수탁 번호 NM_000892.3, GI:78191797, GeneID: 3818, SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 2) 및 독성학 종으로부터의 KLKB1 오솔로그(ortholog)(사이노몰거스 원숭이: RefSeq 수탁 번호 XM_005556482, GI:544436072; 레서스 원숭이: RefSeq JU329355, GI:380802470; 마우스: RefSeq NM_008455, GI:236465804; 랫트: RefSeq NM_012725, GI:162138904)를 맞춤(custom) R 및 파이선(Python) 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 KLKB1 RefSeq mRNA는 2252개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 인간 KLKB1 mRNA의 위치 72 내지 위치 2252(코딩 영역 및 3' UTR 함유)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과의 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. KLKB1 siRNA의 하위세트를 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 레서스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가의 하위세트를 마우스 및 랫트 KLKB1 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤 파이선 스크립트를 플루트 포스(brute force) 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 종 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치의 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 KLKB1 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다. 다양한 2'-O-메틸 및 2'-플루오로 치환 패턴을 포함하는 구조-활성 변형을 함유하는 하나의 세트의 siRNA도 또한 설계하고, 합성하고, 스크리닝하였다.

[0748] 비변형 KLKB1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 3에 나타나 있다. 변형된 KLKB1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 4에 나타나 있다.

[0749] *siRNA 합성*

[0750] KLKB1 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화학물질을 사용하여 머메이드(Mermade) 192 합성기(바이오오토메이션(BioAutomation))에서 1 μmol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500 A) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬(AM biochemical))였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(Thermo-Fisher)(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(Hongene)(중국)으로부터 수득하였다. 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세토니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세토니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세토니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켐진스(Chemgenes)(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 수득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프(off)").

[0751] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오티드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60℃에서 20분 동안 200 ㎕의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 딥 웰 플레이트(deep well plate)에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200 ㎕의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300 ㎕의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60℃에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ㎖의 아세토니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80℃에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오티드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기(autosampler) 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템(Purifier System)에서 5 ㎖

HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬쓰케어(GE Healthcare))을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도를 결정하였다.

[0752] KLKB1 단일 가닥의 어닐링을 테칸(Tecan) 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀봉하고 100℃에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS 중 10 μM로 정규화시킨 다음, 시험관내 스크리닝 분석을 위해 제출하였다.

[0753] **실시예 2. KLKB1 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝**

[0754] *세포 배양 및 트랜스펙션*

[0755] Cos7 세포(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재)를 10% FBS가 보충된 DMEM(ATCC) 중에 5% CO2의 분위기에서 37℃에서 거의 컨플루언스까지 성장시킨 다음, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 듀얼-글로(Dual-Glo)® 루시퍼라제 작제물을 대략 2.2 kb의 인간 KLKB1 게놈 서열 또는 2.5 kb의 이종상동성 마우스 KLKB1 게놈 서열을 함유하는 psiCHECK2 플라스미드에서 생성하였다. 각각의 듀얼-루시퍼라제 플라스미드를 리포펙타민(Lipofectamine) 2000(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 인비트로겐 카탈로그 번호 11668-019)을 사용하여 대략 $15x10^4$개의 세포 내로 siRNA와 동시-트랜스펙션시켰다. 96 웰 플레이트의 각 웰에 있어서, 0.2 ㎕의 리포펙타민을 14.8 ㎕의 Opti-MEM 중 10 ng의 플라스미드 벡터 및 단일의 siRNA(표 3 및 표 4)에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 복합체화되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 세포에 첨가하고, 이를 80 ㎕의 신선한 완전 배지에서 재현탁화시켰다. 세포를 24시간 동안 인큐베이션시킨 다음, 루시퍼라제를 측정하였다.

[0756] 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 8회의 6-배 희석에 걸쳐 10 nM에서 36 fM까지의 최종 듀플렉스 농도까지의 범위의 용량에 걸쳐 행하였다.

[0757] *듀얼-글로® 루시퍼라제 분석*

[0758] siRNA를 트랜스펙션시킨 후 48시간에, 반딧불이(트랜스펙션 대조군) 및 레닐라(KLKB1 표적 서열에 융합됨) 루시퍼라제를 측정하였다. 먼저, 배지를 세포로부터 제거하였다. 그 다음, 배양 배지 부피와 동일한 75 ㎕의 듀얼-글로® 루시퍼라제 시약을 각 웰에 첨가하고, 혼합함으로써 반딧불이 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션시킨 다음, 발광(500 nm)을 스펙트라맥스(Spectramax)(몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices))에서 측정하여, 반딧불이 루시퍼라제 신호를 검출하였다. 75 ㎕의 실온의 듀얼-글로® 스톱 앤드 글로(Stop & Glo)® 시약을 각 웰에 첨가함으로써 레닐라 루시퍼라제 활성을 측정하고, 플레이트를 10 내지 15분 동안 인큐베이션시킨 다음, 다시 발광을 측정하여, 레닐라 루시퍼라제 신호를 결정하였다. 듀얼-글로® 스톱 앤드 글로® 시약으로 반딧불이 루시퍼라제 신호를 켄칭시키고, 레닐라 루시퍼라제 반응에 대하여 발광을 유지하였다. 레닐라(KLKB1) 신호를 각 웰 내의 반딧불이(대조군) 신호로 정규화시킴으로써 siRNA 활성을 결정하였다. 그 다음, siRNA 활성의 세기를 siRNA로 처리되지 않거나, 비-표적화 siRNA로 처리된 동일한 벡터로 트랜스펙션된 세포와 비교하여 평가하였다. 모든 트랜스펙션을 3벌로 행하였다.

[0759] 표 5는 표기된 인간 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 6은 표기된 마우스 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 음성 대조군에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 2. 핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오티드 단량체의 약어. 이들 단량체가 올리고뉴클레오티드에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 서로 결합되는 것이 이해될 것이다.

약어	뉴클레오티드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘 -3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘 -3'-포스포로티오에이트
N	임의의 뉴클레오티드(G, A, C, T 또는 U)
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
as	2'-O-메틸아데노신-3'- 포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'- 포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
gs	2'-O-메틸구아노신-3'- 포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
ts	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
us	2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
s	포스포로티오에이트 결합
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도메카노일)]-4-하이드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬)3
(dt)	데옥시-티민
Y34	2 -하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-4-메톡시-3-포스페이트(무염기 2'-OMe 푸라노스)
Y44	2 -하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-5-포스페이트
(Agn)	아데노신-글리콜 핵산(GNA)
(Tgn)	티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Cgn)	시티딘-글리콜 핵산(GNA)
P	포스페이트
VP	비닐-포스페이트

[0760]

[0761]

표 3. KLKB1 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	NM_000892.3에서의 위치
AD-65077	A-129940	AAUCCAAAAUAUUCUACAAAA	30	A-129941	UUUUGUAGAAUAUUUUGGAUUUC	117	1661-1682
AD-65170	A-130248	CUGGUCAUCAAAUAAGUGCUU	31	A-130249	AAGCACUUAUUUGAUGACCAGAU	118	382-403
AD-65103	A-130010	GUGGUCAUCAAAUAAGUGCUU	32	A-130011	AAGCACUUAUUUGAUGACCACAU	119	382-403
AD-65083	A-129942	CAUGGACUGGAUUUUAGAGAA	33	A-129943	UUCUCUAAAAUCCAGUCCAUGUA	120	1922-1943
AD-65087	A-130004	ACCAAAGUCGCUGAGUACAUA	34	A-130005	UAUGUACUCAGCGACUUUGGUGU	121	1905-1926
AD-65149	A-130178	GAUGGACUGGAUUUUAGAGAA	35	A-130179	UUCUCUAAAAUCCAGUCCAUCUA	122	1922-1943
AD-64652	A-129275	UAUGAGAGGAGUCAAUUUUAA	36	A-129276	UUAAAAUUGACUCCUCUCAUAUC	123	431-452
AD-65162	A-130198	AAUGAGAGGAGUCAAUUUUAA	37	A-130199	UUAAAAUUGACUCCUCUCAUUUC	124	431-452
AD-65153	A-130242	UCCAAAGUCGCUGAGUACAUA	38	A-130243	UAUGUACUCAGCGACUUUGGAGU	125	1905-1926
AD-65084	A-129958	AUUCUACAAAAGGUAAAUAUU	39	A-129959	AAUAUUUACCUUUUGUAGAAUAU	126	1671-1692
AD-65099	A-129948	UUUCUCACAAAUAAAAGAGAU	40	A-129949	AUCUCUUUUAUUUGUGAGAAAGG	127	1457-1478
AD-65100	A-129962	UAUCAAGAUUAUAAAAUAACA	41	A-129963	UGUUAUUUUAUAAUCUUGAUAUC	128	1725-1746
AD-65090	A-129960	CUUCUUGAAAGAUAGUGUUAA	42	A-129961	UUAACACUAUCUUUCAAGAAGCA	129	302-323
AD-65085	A-129972	GAAUGUUUGCCAAGAGACUUA	43	A-129973	UAAGUCUCUUGGCAAACAUUCAC	130	1016-1037
AD-65062	A-129980	AUAUUCCUUUGGUAACAAAUA	44	A-129981	UAUUUGUUACCAAAGGAAUAUUU	131	1687-1708
AD-65164	A-130230	CGUCAUCAAAUAAGUGCUUGA	45	A-130231	UCAAGCACUUAUUUGAUGACGAC	132	384-405
AD-65139	A-130206	UCCUGCAAAAGAACUUUACCU	46	A-130207	AGGUAAAGUUCUUUUGCAGGAUA	133	918-939
AD-65151	A-130210	CAAUGUUUGCCAAGAGACUUA	47	A-130211	UAAGUCUCUUGGCAAACAUUGAC	134	1016-1037
AD-65158	A-130228	AGACACAAGCACAAUUUAUAA	48	A-130229	UUAUAAAUUGUGCUUGUGUCUCC	135	1595-1616

[0762]

AD-65078	A-129956	CGAGUCACAAAGAAAUGUUUA	49	A-129957	UAAACAUUUCUUUGUGACUCGAU	136	818-839
AD-65161	A-130182	AUCUUGAAAGAUAGUGUUACA	50	A-130183	UGUAACACUAUCUUUCAAGAUGC	137	303-324
AD-65076	A-130016	AAUGUGGUCAUCAAAUAAGUA	51	A-130017	UACUUAUUUGAUGACCACAUUGC	138	379-400
AD-65093	A-130006	GUUACUCUUUGAGAUUGUGUA	52	A-130007	UACACAAUCUCAAAGAGUAACCA	139	1177-1198
AD-65156	A-130196	GUUCUUGAAAGAUAGUGUUAA	53	A-130197	UUAACACUAUCUUUCAAGAACCA	140	302-323
AD-65059	A-129934	GACUUUGGAGGAGAAGAAUUA	54	A-129935	UAAUUCUUCUCCUCCAAAGUCAA	141	972-993
AD-65073	A-129968	ACCUGCAAAAGAACUUUACCU	55	A-129969	AGGUAAAGUUCUUUUGCAGGUUA	142	918-939
AD-65074	A-129984	AUCGAGUCACAAAGAAAUGUU	56	A-129985	AACAUUUCUUUGUGACUCGAUUU	143	816-837
AD-65092	A-129990	UGACACAAGCACAAUUUAUAA	57	A-129991	UUAUAAAUUGUGCUUGUGUCACC	144	1595-1616
AD-65097	A-129992	GGUCAUCAAAUAAGUGCUUGA	58	A-129993	UCAAGCACUUAUUUGAUGACCAC	145	384-405
AD-65101	A-129978	UGGUCAUCAAAUAAGUGCUUA	59	A-129979	UAAGCACUUAUUUGAUGACCACA	146	383-404
AD-65131	A-130172	AGCCAGAAAAGAUAUCAAGAU	60	A-130173	AUCUUGAUAUCUUUUCUGGCUUU	147	1713-1734
AD-65159	A-130244	CUUACUCUUUGAGAUUGUGUA	61	A-130245	UACACAAUCUCAAAGAGUAAGCA	148	1177-1198
AD-65150	A-130194	UUUCUACAAAAGGUAAAUAUU	62	A-130195	AAUAUUUACCUUUUGUAGAAAAU	149	1671-1692
AD-65060	A-129950	CACAAUGGAAUGUGGCGUUUA	63	A-129951	UAAACGCCACAUUCCAUUGUGUU	150	1827-1848
AD-65098	A-130008	UUACUCUUUGAGAUUGUGUAA	64	A-130009	UUACACAAUCUCAAAGAGUAACC	151	1178-1199
AD-65067	A-129966	UACUCUUUGAGAUUGUGUAAA	65	A-129967	UUUACACAAUCUCAAAGAGUAAC	152	1179-1200
AD-65065	A-129936	UGCCAGAAAAGAUAUCAAGAU	66	A-129937	AUCUUGAUAUCUUUUCUGGCAUU	153	1713-1734
AD-65095	A-129946	UUCUUGAAAGAUAGUGUUACA	67	A-129947	UGUAACACUAUCUUUCAAGAAGC	154	303-324
AD-65126	A-130186	GACAAUGGAAUGUGGCGUUUA	68	A-130187	UAAACGCCACAUUCCAUUGUCUU	155	1827-1848
AD-65157	A-130212	AAUAAAAUAACCCAACGGAUA	69	A-130213	UAUCCGUUGGGUUAUUUUAUUAU	156	1734-1755
AD-65086	A-129988	CUUAAAACAUCUGAAAGUGGA	70	A-129989	UCCACUUUCAGAUGUUUUAAGAA	157	843-864
AD-65167	A-130200	AAUCAAGAUUAUAAAAUAACA	71	A-130201	UGUUAUUUUAUAAUCUUGAUUUC	158	1725-1746
AD-65071	A-129938	AGUAACGUGGAAUCUGGAUUA	72	A-129939	UAAUCCAGAUUCCACGUUACUCA	159	618-639

[0763]

AD-65066	A-129952	UAUAAAGGAGUUGAUAUGAGA	73	A-129953	UCUCAUAUCAACUCCUUUAUAAA	160	417-438
AD-65165	A-130246	AUACUCUUUGAGAUUGUGUAA	74	A-130247	UUACACAAUCUCAAAGAGUAUCC	161	1178-1199
AD-65132	A-130188	AAUAAAGGAGUUGAUAUGAGA	75	A-130189	UCUCAUAUCAACUCCUUUAUUAA	162	417-438
AD-65125	A-130170	CACUUUGGAGGAGAAGAAUUA	76	A-130171	UAAUUCUUCUCCUCCCAAAGUGAA	163	972-993
AD-65091	A-129974	UAUAAAAUAACCCAACGGAUA	77	A-129975	UAUCCGUUGGGUUAUUUUAUAAU	164	1734-1755
AD-65136	A-130252	GAAUGUGGUCAUCAAAUAAGU	78	A-130253	ACUUAUUUGAUGACCACAUUCCU	165	378-399
AD-65137	A-130174	UGUAACGUGGAAUCUGGAUUA	79	A-130175	UAAUCCAGAUUCCACGUUACACA	166	618-639
AD-65140	A-130222	UUCGAGUCACAAAGAAAUGUU	80	A-130223	AACAUUUCUUUGUGACUCGAAUU	167	816-837
AD-65128	A-130218	UUAUUCCUUUGGUAACAAAUA	81	A-130219	UAUUUGUUACCAAAGGAAUAAUU	168	1687-1708
AD-65088	A-130020	ACACAAGCACAAUUUAUACCA	82	A-130021	UGGUAUAAAUUGUGCUUGUGUCA	169	1597-1618
AD-65160	A-130260	CUGGAAUCUGGAUUCUCACUA	83	A-130261	UAGUGAGAAUCCAGAUUCCAGGU	170	624-645
AD-65152	A-130226	GUUAAAACAUCUGAAAGUGGA	84	A-130227	UCCACUUUCAGAUGUUUUAACAA	171	843-864
AD-65133	A-130204	AACUCUUUGAGAUUGUGUAAA	85	A-130205	UUUACACAAUCUCAAAGAGUUAC	172	1179-1200
AD-65082	A-130018	GCAAUGUGGUCAUCAAAUAAA	86	A-130019	UUUAUUUGAUGACCACAUUGCUU	173	377-398
AD-65094	A-130022	GUGGAAUCUGGAUUCUCACUA	87	A-130023	UAGUGAGAAUCCAGAUUCCACGU	174	624-645
AD-65155	A-130180	GGCAUUGUUGGAGGAACAAAA	88	A-130181	UUUUGUUCCUCCCAACAAUGCCUG	175	1239-1260
AD-65163	A-130214	UUUGUUGGAGGAACAAACUCU	89	A-130215	AGAGUUUGUUCCUCCCAACAAAGC	176	1242-1263
AD-65144	A-130192	GGAGUCACAAAGAAAUGUUUA	90	A-130193	UAAACAUUUCUUUGUGACUCCAU	177	818-839
AD-65096	A-129976	AUUGUUGGAGGAACAAACUCU	91	A-129977	AGAGUUUGUUCCUCCCAACAAUGC	178	1242-1263
AD-65142	A-130254	UAUGUGGUCAUCAAAUAAGUA	92	A-130255	UACUUAUUUGAUGACCACAUAGC	179	379-400
AD-65141	A-130238	CAAAAGAUGCUUGUAAGGGAA	93	A-130239	UUCCCUUACAAGCAUCUUUUGCC	180	1780-1801
AD-65079	A-129970	GUCUGUGCUGGCUAUAAAGAA	94	A-129971	UUCUUUAUAGCCAGCACAGACCA	181	1755-1776
AD-65102	A-129994	AGCAGUGUUGAAGAAUGCCAA	95	A-129995	UUGGCAUUCUUCAACACUGCUAA	182	465-486
AD-65138	A-130190	GUGUGUGGAGGGUCACUCAUA	96	A-130191	UAUGAGUGACCCUCCACACGU	183	1323-1344

[0764]

AD-65075	A-130000	GAAAAGAUGCUUGUAAGGGAA	97	A-130001	UUCCCUUACAAGCAUCUUUUCCC	184	1780-1801
AD-65080	A-129986	ACAUCUGAAAGUGGCACACCA	98	A-129987	UGGUGUGCCACUUUCAGAUGUUU	185	849-870
AD-65145	A-130208	CUCUGUGCUGGCUAUAAAGAA	99	A-130209	UUCUUUUAUAGCCAGCACAGAGCA	186	1755-1776
AD-65169	A-130232	UGCAGUGUUGAAGAAUGCCAA	100	A-130233	UUGGCAUUCUUCAACACUGCAAA	187	465-486
AD-65061	A-129964	UUCUUAAAACAUCUGAAAGUA	101	A-129965	UACUUUCAGAUGUUUUAAGAAGA	188	841-862
AD-65135	A-130236	UAGCACAAUUUAUACCAACUA	102	A-130237	UAGUUGGUAUAAAUUGUGCUAGU	189	1601-1622
AD-65068	A-129982	UGGAAUGUGGCGUUUGGUGGA	103	A-129983	UCCACCAAACGCCACAUUCCAUU	190	1832-1853
AD-65148	A-130256	CCAAUGUGGUCAUCAAAUAAA	104	A-130257	UUUAUUUGAUGACCACAUUGGUU	191	377-398
AD-65072	A-129954	CUGUGUGGAGGGUCACUCAUA	105	A-129955	UAUGAGUGACCCUCCCACACAGGU	192	1323-1344
AD-65146	A-130224	UCAUCUGAAAGUGGCACACCA	106	A-130225	UGGUGUGCCACUUUCAGAUGAUU	193	849-870
AD-65129	A-130234	CCACAAUUUAUACCAACUGUU	107	A-130235	AACAGUUGGUAUAAAUUGUGGUU	194	1603-1624
AD-65064	A-130012	CACAAGCACAAUUUAUACCAA	108	A-130013	UUGGUAUAAAUUGUGCUUGUGUC	195	1598-1619
AD-65134	A-130220	AGGAAUGUGGCGUUUGGUGGA	109	A-130221	UCCACCAAACGCCACAUUCCUUU	196	1832-1853
AD-65063	A-129996	GCACAAUUUAUACCAACUGUU	110	A-129997	AACAGUUGGUAUAAAUUGUGCUU	197	1603-1624
AD-65089	A-129944	CGCAUUGUUGGAGGAACAAAA	111	A-129945	UUUUGUUCCUCCAACAAUGCGUG	198	1239-1260
AD-65069	A-129998	AAGCACAAUUUAUACCAACUA	112	A-129999	UAGUUGGUAUAAAUUGUGCUUGU	199	1601-1622
AD-65130	A-130250	GACAAGCACAAUUUAUACCAA	113	A-130251	UUGGUAUAAAUUGUGCUUGUCUC	200	1598-1619
AD-65147	A-130240	UUUUACCCGGGAGUUGACUUU	114	A-130241	AAAGUCAACUCCCGGGUAAAAUU	201	957-978
AD-65081	A-130002	AUUUACCCGGGAGUUGACUUU	115	A-130003	AAAGUCAACUCCCGGGUAAAUUU	202	957-978
AD-65154	A-130258	UCACAAGCACAAUUUAUACCA	116	A-130259	UGGUAUAAAUUGUGCUUGUGACA	203	1597-1618

[0765]

표 4. KLKB1 dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:
AD-65077	A-129940	AfsasUfcCfaAfaAfUfAfuUfcUfaCfaAfaAfL96	204	A-129941	usUfsuUfgUfaGfaAfuauUfuUfgGfaUfususc	291
AD-65170	A-130248	CfsusGfgUfcAfuCfAfAfaUfaAfgUfgCfuUfL96	205	A-130249	asAfsgCfaCfuUfaUfuugAfuGfaCfcAfgsasu	292
AD-65103	A-130010	GfsusGfgUfcAfuCfAfAfaUfaAfgUfgCfuUfL96	206	A-130011	asAfsgCfaCfuUfaUfuugAfuGfaCfcAfcsasu	293
AD-65083	A-129942	CfsasUfgGfaCfuGfGfAfuUfuUfaGfaGfaAfL96	207	A-129943	usUfscUfcUfaAfaAfuccAfgUfcCfaUfgsusa	294
AD-65087	A-130004	AfscsCfaAfaGfuCfGfCfuGfaGfuAfcAfuAfL96	208	A-130005	usAfsuGfuAfcUfcAfgcgAfcUfuUfgGfusgsu	295
AD-65149	A-130178	GfsasUfgGfaCfuGfGfAfuUfuUfaGfaGfaAfL96	209	A-130179	usUfscUfcUfaAfaAfuccAfgUfcCfaUfcsusa	296
AD-64652	A-129275	UfsasUfgAfgAfgGfAfGfuCfaAfuUfuUfaAfL96	210	A-129276	usUfsaAfaAfuUfgAfcucCfuCfuCfaUfasusc	297
AD-65162	A-130198	AfsasUfgAfgAfgGfAfGfuCfaAfuUfuUfaAfL96	211	A-130199	usUfsaAfaAfuUfgAfcucCfuCfuCfaUfususc	298
AD-65153	A-130242	UfscsCfaAfaGfuCfGfCfuGfaGfuAfcAfuAfL96	212	A-130243	usAfsuGfuAfcUfcAfgcgAfcUfuUfgGfasgsu	299
AD-65084	A-129958	AfsusUfcUfaCfaAfAfAfgGfuAfaAfuAfuUfL96	213	A-129959	asAfsuAfuUfuAfcCfuuuUfgUfaGfaAfusasu	300
AD-65099	A-129948	UfsusUfcUfcAfcAfAfAfuAfaAfaGfaGfaUfL96	214	A-129949	asUfscUfcUfuUfuAfuuuGfuGfaGfaAfasgsg	301
AD-65100	A-129962	UfsasUfcAfaGfaUfUfAfuAfaAfaUfaAfcAfL96	215	A-129963	usGfsuUfaUfuUfuAfuaaUfcUfuGfaUfasusc	302
AD-65090	A-129960	CfsusUfcUfuGfaAfAfGfaUfaGfuGfuUfaAfL96	216	A-129961	usUfsaAfcAfcUfaUfcuuUfcAfaGfaAfgscsa	303
AD-65085	A-129972	GfsasAfuGfuUfuGfCfCfaAfgAfgAfcUfuAfL96	217	A-129973	usAfsaGfuCfuCfuUfggcAfaAfcAfuUfcsasc	304
AD-65062	A-129980	AfsusAfuUfcCfuUfUfGfgUfaAfcAfaAfuAfL96	218	A-129981	usAfsuUfuGfuUfaCfcaaAfgGfaAfuAfususu	305
AD-65164	A-130230	CfsgsUfcAfuCfaAfAfUfaAfgUfgCfuUfgAfL96	219	A-130231	usCfsaAfgCfaCfuUfauuUfgAfuGfaCfgsasc	306
AD-65139	A-130206	UfscsCfuGfcAfaAfAfGfaAfcUfuUfaCfcUfL96	220	A-130207	asGfsgUfaAfaGfuUfcuuUfuGfcAfgGfasusa	307
AD-65151	A-130210	CfsasAfuGfuUfuGfCfCfaAfgAfgAfcUfuAfL96	221	A-130211	usAfsaGfuCfuCfuUfggcAfaAfcAfuUfgsasc	308
AD-65158	A-130228	AfsgsAfcAfcAfaGfCfAfcAfaUfuUfaUfaAfL96	222	A-130229	usUfsaUfaAfaUfuGfugcUfuGfuGfuCfuscsc	309
AD-65078	A-129956	CfsgsAfgUfcAfcAfAfAfgAfaAfuGfuUfuAfL96	223	A-129957	usAfsaAfcAfuUfuCfuuuGfuGfaCfuCfgsasu	310
AD-65161	A-130182	AfsusCfuUfgAfaAfGfAfuAfgUfgUfuAfcAfL96	224	A-130183	usGfsuAfaCfaCfuAfucuUfuCfaAfgAfusgsc	311

공개특허 10-2025-0107273

[0766]

AD-65076	A-130016	AfsasUfgUfgGfuCfAfUfcAfaAfuAfaGfuAfL96	225	A-130017	usAfscUfuAfuUfuGfaugAfcCfaCfaUfusgsc	312
AD-65093	A-130006	GfsusUfaCfuCfuUfUfGfaGfaUfuGfuGfuAfL96	226	A-130007	usAfscAfcAfaUfcUfcaaAfgAfgUfaAfcscsa	313
AD-65156	A-130196	GfsusUfcUfuGfaAfAfGfaUfaGfuGfuUfaAfL96	227	A-130197	usUfsaAfcAfcUfaUfcuuUfcAfaGfaAfcscsa	314
AD-65059	A-129934	GfsasCfuUfuGfgAfGfGfaGfaAfgAfaUfuAfL96	228	A-129935	usAfsaUfuCfuUfcUfccuCfcAfaAfgUfcsasa	315
AD-65073	A-129968	AfscsCfuGfcAfaAfAfGfaAfcUfuUfaCfcUfL96	229	A-129969	asGfsgUfaAfaGfuUfcuuUfuGfcAfgGfususa	316
AD-65074	A-129984	AfsusCfgAfgUfcAfCfAfaAfgAfaAfuGfuUfL96	230	A-129985	asAfscAfuUfuCfuUfuguGfaCfuCfgAfususu	317
AD-65092	A-129990	UfsgsAfcAfcAfaGfCfAfcAfaUfuUfaUfaAfL96	231	A-129991	usUfsaUfaAfaUfuGfugcUfuGfuGfuCfascsc	318
AD-65097	A-129992	GfsgsUfcAfuCfaAfAfUfaAfgUfgCfuUfgAfL96	232	A-129993	usCfsaAfgCfaCfuUfauuUfgAfuGfaCfcsasc	319
AD-65101	A-129978	UfsgsGfuCfaUfcAfAfAfuAfaGfuGfcUfuAfL96	233	A-129979	usAfsaGfcAfcUfuAfuuuGfaUfgAfcCfascsa	320
AD-65131	A-130172	AfsgsCfcAfgAfaAfAfGfaUfaUfcAfaGfaUfL96	234	A-130173	asUfscUfuGfaUfaUfcuuUfuCfuGfgCfususu	321
AD-65159	A-130244	CfsusUfaCfuCfuUfUfGfaGfaUfuGfuGfuAfL96	235	A-130245	usAfscAfcAfaUfcUfcaaAfgAfgUfaAfgscsa	322
AD-65150	A-130194	UfsusUfcUfaCfaAfAfAfgGfuAfaAfuAfuUfL96	236	A-130195	asAfsuAfuUfuAfcCfuuuUfgUfaGfaAfasasu	323
AD-65060	A-129950	CfsasCfaAfuGfgAfAfUfgUfgGfcGfuUfuAfL96	237	A-129951	usAfsaAfcGfcCfaCfauuCfcAfuUfgUfgsusu	324
AD-65098	A-130008	UfsusAfcUfcUfuUfGfAfgAfuUfgUfgAfaAfL96	238	A-130009	usUfsaCfaCfaAfuCfucaAfaGfaGfuAfascsc	325
AD-65067	A-129966	UfsasCfuCfuUfuGfAfGfaUfuGfuGfuAfaAfL96	239	A-129967	usUfsuAfcAfcAfaUfcucAfaAfgAfgUfasasc	326
AD-65065	A-129936	UfsgsCfcAfgAfaAfAfGfaUfaUfcAfaGfaUfL96	240	A-129937	asUfscUfuGfaUfaUfcuuUfuCfuGfgCfasusu	327
AD-65095	A-129946	UfsusCfuUfgAfaAfGfAfuAfgUfgUfuAfcAfL96	241	A-129947	usGfsuAfaCfaCfuAfucuUfuCfaAfgAfasgsc	328
AD-65126	A-130186	GfsasCfaAfuGfgAfAfUfgUfgGfcGfuUfuAfL96	242	A-130187	usAfsaAfcGfcCfaCfauuCfcAfuUfgUfcsusu	329
AD-65157	A-130212	AfsasUfaAfaAfuAfAfAfCfcCfaAfcGfgAfuAfL96	243	A-130213	usAfsuCfcGfuUfgGfguuAfuUfuUfaUfusasu	330
AD-65086	A-129988	CfsusUfaAfaAfcAfUfCfuGfaAfaGfuGfgAfL96	244	A-129989	usCfscAfcUfuUfcAfgauGfuUfuUfaAfgsasa	331
AD-65167	A-130200	AfsasUfcAfaGfaUfUfAfuAfaAfaUfaAfcAfL96	245	A-130201	usGfsuUfaUfuUfuAfuaaUfcUfuGfaUfususc	332
AD-65071	A-129938	AfsgsUfuAfcGfuGfGfAfaUfcUfgGfaUfuAfL96	246	A-129939	usAfsaUfcCfaGfaUfuccAfcGfuUfaCfuscsa	333
AD-65066	A-129952	UfsasUfaAfaGfgAfGfUfuGfaUfaUfgAfgAfL96	247	A-129953	usCfsuCfaUfaUfcAfacuCfcUfuUfaUfasasa	334
AD-65165	A-130246	AfsusAfcUfcUfuUfGfAfgAfuUfgUfgUfaAfL96	248	A-130247	usUfsaCfaCfaAfuCfucaAfaGfaGfuAfuscsc	335

[0767]

AD-65132	A-130188	AfsasUfaAfaGfgAfGfUfuGfaUfaUfgAfgAfL96	249	A-130189	usCfsuCfaUfaUfcAfacuCfcUfuUfaUfusasa	336
AD-65125	A-130170	CfsasCfuUfuGfgAfGfGfaGfaAfgAfaUfuAfL96	250	A-130171	usAfsaUfuCfuUfcUfccuCfcAfaAfgUfgsasa	337
AD-65091	A-129974	UfsasUfaAfaAfuAfAfCfcCfaAfcGfgAfuAfL96	251	A-129975	usAfsuCfcGfuUfgGfguuAfuUfuUfaUfasasu	338
AD-65136	A-130252	GfsasAfuGfuGfgUfCfAfuCfaAfaUfaAfgUfL96	252	A-130253	asCfsuUfaUfuUfgAfugaCfcAfcAfuUfUfcscsu	339
AD-65137	A-130174	UfsgsUfaAfaGfuGfGfGfAfaUfcUfgGfaUfuAfL96	253	A-130175	usAfsaUfcCfaGfaUfuccAfcGfuUfaCfascsa	340
AD-65140	A-130222	UfsusCfgAfgUfcAfCfCfAfaAfgAfaAfuGfuUfL96	254	A-130223	asAfscAfuUfuCfuUfuguGfaCfuCfgAfasusu	341
AD-65128	A-130218	UfsusAfuUfcCfuUfUfGfgUfaAfcAfaAfuAfL96	255	A-130219	usAfsuUfuGfuUfaCfcaaAfgGfaAfuAfasusu	342
AD-65088	A-130020	AfscsAfcAfaGfcAfCfAfaUfuUfaUfaCfcAfL96	256	A-130021	usGfsgUfaUfaAfaUfuguGfcUfuGfuGfuscsa	343
AD-65160	A-130260	CfsusGfgAfaUfcUfGfGfaUfuCfuCfaCfuAfL96	257	A-130261	usAfsgUfgAfgAfaUfccaGfaUfuCfcAfgsgsu	344
AD-65152	A-130226	GfsusUfaAfaAfcAfUfCfuGfaAfaGfuGfgAfL96	258	A-130227	usCfscAfcUfuUfcAfgauGfuUfuUfaAfcsasa	345
AD-65133	A-130204	AfsasCfuCfuUfuGfAfGfaUfuGfuGfuGfuAfaAfL96	259	A-130205	usUfsuAfcAfcAfaUfcucAfaAfgAfgUfusasc	346
AD-65082	A-130018	GfscsAfaUfgUfgGfUfCfaUfcAfaAfuAfaAfaAfL96	260	A-130019	usUfsuAfuUfuGfaUfgacCfaCfaUfuGfcsusu	347
AD-65094	A-130022	GfsusGfgAfaUfcUfGfGfaUfuCfuCfaCfuAfL96	261	A-130023	usAfsgUfgAfgAfaUfccaGfaUfuCfcAfcsgsu	348
AD-65155	A-130180	GfsgsCfaUfuGfuUfGfGfaGfgAfaCfaAfaAfL96	262	A-130181	usUfsuUfgUfuCfcUfccaAfcAfaUfgCfcsusg	349
AD-65163	A-130214	UfsusUfgUfuGfgAfGfGfaAfcAfaAfcUfcUfL96	263	A-130215	asGfsaGfuUfuGfuUfccuCfcAfaCfaAfasgsc	350
AD-65144	A-130192	GfsgsAfgUfcAfcAfAfAfgAfaAfuGfuUfuAfL96	264	A-130193	usAfsaAfcAfuUfuCfuuuGfuGfaCfuCfcsasu	351
AD-65096	A-129976	AfsusUfgUfuGfgAfGfGfaAfcAfaAfcUfcUfL96	265	A-129977	asGfsaGfuUfuGfuUfccuCfcAfaCfaAfusgsc	352
AD-65142	A-130254	UfsasUfgUfgGfuCfAfUfcAfaAfuAfaGfuAfL96	266	A-130255	usAfscUfuAfuAfuUfuGfaugAfcCfaCfaUfasgsc	353
AD-65141	A-130238	CfsasAfaAfgAfuGfCfUfuGfuAfaGfgGfaAfL96	267	A-130239	usUfscCfcUfuAfcAfagcAfuCfuUfuUfgscsc	354
AD-65079	A-129970	GfsusCfuGfuGfcUfGfGfcUfaUfaAfaGfaAfL96	268	A-129971	usUfscUfuUfaUfaGfccaGfcAfcAfgAfcscsa	355
AD-65102	A-129994	AfsgsCfaGfuGfuUfGfAfaGfaAfuGfcCfaAfL96	269	A-129995	usUfsgGfcAfuUfcUfucaAfcAfcUfgCfusasa	356
AD-65138	A-130190	GfsusGfuGfuGfgAfGfGfgUfcAfcUfcAfuAfL96	270	A-130191	usAfsuGfaGfuGfaCfccuCfcAfcAfcAfcsgsu	357
AD-65075	A-130000	GfsasAfaAfgAfuGfCfUfuGfuAfaGfgGfaAfL96	271	A-130001	usUfscCfcUfuAfcAfagcAfuCfuUfuUfcscsc	358
AD-65080	A-129986	AfscsAfuCfuGfaAfAfGfuGfgCfaCfaCfcAfL96	272	A-129987	usGfsgUfgUfgCfcAfcuuUfcAfgAfuGfususu	359

[0768]

AD-65145	A-130208	CfsusCfuGfuGfcUfGfGfcUfaUfaAfaGfaAfL96	273	A-130209	usUfscUfuUfaUfaGfccaGfcAfcAfgAfgscsa	360
AD-65169	A-130232	UfsgsCfaGfuGfuUfGfAfaGfaAfuGfcCfaAfL96	274	A-130233	usUfsgGfcAfuUfcUfucaAfcAfcAfcUfgCfasasa	361
AD-65061	A-129964	UfsusCfuUfuAfaAfCfAfuCfuGfaAfaGfuAfL96	275	A-129965	usAfscUfuUfcAfgAfuguUfuUfaAfgAfasgsa	362
AD-65135	A-130236	UfsasGfcAfcAfaUfUfUfaUfaCfcAfaCfuAfL96	276	A-130237	usAfsgUfuGfgUfaUfaaaUfuGfuGfcUfasgsu	363
AD-65068	A-129982	UfsgsGfaAfuGfuGfGfCfgUfuUfgGfuGfgAfL96	277	A-129983	usCfscAfcCfaAfaCfgccAfcAfuUfcCfasusu	364
AD-65148	A-130256	CfscsAfaUfgUfgGfUfCfaUfcAfaAfuAfaAfL96	278	A-130257	usUfsuAfuUfuGfaUfgacCfaCfaUfuGfgsusu	365
AD-65072	A-129954	CfsusGfuGfuGfgAfGfGfgUfcAfcUfcAfuAfL96	279	A-129955	usAfsuGfaGfuGfaCfccuCfcAfcAfcAfgsgsu	366
AD-65146	A-130224	UfscsAfuCfuGfaAfAfGfuGfgCfaCfaCfcAfL96	280	A-130225	usGfsgUfgUfgCfcAfcuuUfcAfgAfuGfasusu	367
AD-65129	A-130234	CfscsAfcAfaUfuUfAfUfaCfcAfaCfuGfuUfL96	281	A-130235	asAfscAfgUfuGfgUfauaAfaUfuGfuGfgsusu	368
AD-65064	A-130012	CfsasCfaAfgCfaCfAfAfuUfuAfuAfcCfaAfL96	282	A-130013	usUfsgGfuAfuAfaAfauugUfgCfuUfgUfgsusc	369
AD-65134	A-130220	AfsgsGfaAfuGfuGfGfCfgUfuUfgGfuGfgAfL96	283	A-130221	usCfscAfcCfaAfaCfgccAfcAfuUfcCfususu	370
AD-65063	A-129996	GfscsAfcAfaUfuUfAfUfaCfcAfaCfuGfuUfL96	284	A-129997	asAfscAfgUfuGfgUfauaAfaUfuGfuGfcsusu	371
AD-65089	A-129944	CfsgsCfaUfuGfuUfGfGfaGfgAfaCfaAfaAfL96	285	A-129945	usUfsuUfgUfuCfcUfccaAfcAfaUfgCfgsusg	372
AD-65069	A-129998	AfsasGfcAfcAfaUfUfUfaUfaCfcAfaCfuAfL96	286	A-129999	usAfsgUfuGfgUfaUfaaaUfuGfuGfcUfusgsu	373
AD-65130	A-130250	GfsasCfaAfgCfaCfAfAfuUfuAfuAfcCfaAfL96	287	A-130251	usUfsgGfuAfuAfaAfauugUfgCfuUfgUfcsusc	374
AD-65147	A-130240	UfsusUfuAfcCfcGfGfGfaGfuUfgAfcUfuUfL96	288	A-130241	asAfsaGfuCfaAfcUfcccGfgGfuAfaAfasusu	375
AD-65081	A-130002	AfsusUfuAfcCfcGfGfGfaGfuUfgAfcUfuUfL96	289	A-130003	asAfsaGfuCfaAfcUfcccGfgGfuAfaAfususu	376
AD-65154	A-130258	UfscsAfcAfaGfcAfCfAfaUfuUfaUfaCfcAfL96	290	A-130259	usGfsgUfaUfaAfaUfuguGfcUfuGfuGfascsa	377

표 5. 듀얼-글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 인간 KLKB1 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-65077	15.04	36.85	1.97	0.94
AD-65170	11.72	37.36	1.61	3.43
AD-65103	11.77	40.29	1.72	2.58
AD-65083	14.90	46.32	1.64	3.59
AD-65087	14.83	47.05	0.93	3.15
AD-65149	15.68	47.95	1.10	5.95
AD-64652	17.40	48.15	0.98	2.10
AD-65162	20.26	48.59	0.11	6.03
AD-65153	13.45	49.10	0.80	3.51
AD-65084	16.25	49.14	1.79	4.63
AD-65099	14.44	49.82	2.09	1.40
AD-65100	19.10	50.71	0.37	1.49
AD-65090	18.90	50.81	1.95	7.82
AD-65085	15.98	52.77	0.74	3.97
AD-65062	16.20	54.87	0.06	3.28
AD-65164	14.22	55.83	0.13	5.41
AD-65139	14.30	56.04	0.82	4.47
AD-65151	15.78	56.12	2.34	8.24
AD-65158	22.09	56.30	2.11	4.24
AD-65078	16.43	56.83	2.21	4.52
AD-65161	20.86	56.93	1.98	2.35
AD-65076	15.06	57.79	1.13	3.90
AD-65093	18.51	58.48	1.65	2.72
AD-65156	21.88	58.48	1.23	5.06
AD-65059	23.66	59.20	2.39	9.41
AD-65073	14.96	59.62	0.84	4.37
AD-65074	20.38	59.64	1.70	4.26
AD-65092	25.49	59.65	1.13	5.25
AD-65097	16.10	59.84	1.05	6.04
AD-65101	17.79	60.00	1.09	7.50
AD-65131	26.32	60.83	3.13	4.22
AD-65159	20.30	60.84	1.29	5.93
AD-65150	26.14	60.87	2.74	5.87
AD-65060	21.85	61.24	2.64	8.69
AD-65098	21.82	61.42	1.59	2.06
AD-65067	14.78	61.63	1.49	1.15
AD-65065	30.49	61.91	1.08	3.88
AD-65095	20.31	62.19	0.93	3.55
AD-65126	22.68	62.58	2.00	3.65
AD-65157	37.47	63.14	1.23	3.92

[0769]

AD-65086	32.28	63.19	2.00	6.01
AD-65167	26.43	63.54	1.61	3.80
AD-65071	26.58	64.16	2.30	2.64
AD-65066	22.13	64.20	1.26	3.77
AD-65165	21.89	64.31	2.14	3.57
AD-65132	21.03	64.52	2.67	2.21
AD-65125	25.73	64.78	3.64	10.30
AD-65091	35.66	65.28	3.85	0.92
AD-65136	19.19	65.74	1.46	2.65
AD-65137	28.04	65.76	1.12	4.54
AD-65140	27.71	65.90	2.52	2.03
AD-65128	24.33	66.14	3.88	6.36
AD-65088	38.37	66.28	0.75	4.58
AD-65160	25.02	66.42	1.10	2.11
AD-65152	48.65	66.46	2.84	2.02
AD-65133	14.03	66.60	1.79	1.76
AD-65082	28.29	66.66	3.48	4.83
AD-65094	26.65	66.78	0.56	1.41
AD-65155	40.50	66.99	2.70	1.23
AD-65163	35.04	67.16	3.15	4.42
AD-65144	22.23	67.27	1.79	0.87
AD-65096	36.47	67.31	2.64	1.97
AD-65142	19.07	67.32	3.01	1.34
AD-65141	15.21	67.58	1.60	3.45
AD-65079	29.27	67.76	2.80	3.80
AD-65102	30.46	68.54	2.45	1.65
AD-65138	41.51	68.68	2.13	5.34
AD-65075	16.72	69.00	1.04	1.14
AD-65080	36.41	69.03	4.21	3.96
AD-65145	34.78	69.34	2.61	2.95
AD-65169	30.06	69.63	2.17	4.29
AD-65061	41.00	70.18	4.34	3.71
AD-65135	67.86	70.58	2.28	5.97
AD-65068	30.14	71.51	3.78	4.08
AD-65148	37.81	71.67	7.51	2.54
AD-65072	43.46	71.73	1.45	6.71
AD-65146	55.99	71.80	5.50	3.07
AD-65129	34.09	71.81	1.22	2.86
AD-65064	37.23	71.84	4.61	2.50
AD-65134	34.90	71.86	3.14	2.91
AD-65063	32.52	72.21	2.92	4.47
AD-65089	34.88	73.21	0.07	0.46
AD-65069	59.34	73.27	4.47	4.89
AD-65130	38.52	73.89	1.69	2.78

[0770]

AD-65147	69.27	76.69	7.33	4.28
AD-65081	55.75	77.78	4.77	5.96
AD-65154	45.69	79.81	2.01	7.82

[0771]

표 6. 듀얼 글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 마우스 KLKB1 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10 nM 평균	0.1 nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-65077	8.67	44.09	0.45	0.12
AD-65103	13.99	52.56	1.01	0.70
AD-65087	11.03	55.15	0.53	0.44
AD-65101	18.50	57.32	1.40	5.05
AD-65151	13.94	58.04	0.90	1.91
AD-65097	17.04	58.72	1.99	3.06
AD-65170	25.69	59.35	1.72	3.72
AD-65062	32.25	60.50	3.49	0.75
AD-65064	34.48	61.67	1.44	0.10
AD-65085	13.68	61.86	1.70	3.87
AD-65063	17.43	61.92	1.12	2.56
AD-65153	23.75	62.67	2.17	2.36
AD-65089	30.93	62.79	0.75	2.15
AD-65074	43.09	63.07	1.73	4.37
AD-65067	18.02	63.49	2.41	2.86
AD-65099	48.62	63.58	2.12	4.44
AD-65091	67.51	64.14	8.48	2.38
AD-65086	41.17	64.14	4.31	2.61
AD-65059	75.31	64.20	2.59	3.27
AD-65158	59.18	64.32	3.51	2.00
AD-65095	65.59	64.35	6.12	5.81
AD-65083	32.77	64.54	1.99	3.38
AD-65169	66.29	64.54	3.45	4.37
AD-65125	71.21	64.58	3.75	2.19
AD-65141	34.27	64.65	2.11	5.10
AD-65073	47.93	64.68	2.48	1.94
AD-65142	49.73	64.74	4.36	5.42
AD-65128	37.04	64.86	3.14	0.92
AD-65075	34.53	65.38	3.98	1.48
AD-65068	75.01	65.42	1.57	3.56
AD-65148	54.43	65.52	3.04	1.57
AD-65065	110.49	65.55	4.29	2.79
AD-65071	54.17	65.62	3.09	2.92
AD-65061	112.26	65.87	2.27	2.26
AD-65060	63.69	65.90	5.04	0.97

[0772]

AD-65076	27.86	65.98	2.99	3.32
AD-65098	51.86	66.08	3.95	6.10
AD-64652	70.91	66.42	5.35	3.70
AD-65154	65.58	66.44	3.77	1.79
AD-65131	104.49	66.84	3.11	3.42
AD-65152	46.64	66.91	2.11	2.46
AD-65160	18.79	67.16	0.67	4.48
AD-65133	23.73	67.16	1.62	3.56
AD-65096	55.79	67.18	3.11	4.26
AD-65163	62.97	67.20	4.28	0.88
AD-65157	66.01	67.22	4.10	3.60
AD-65092	51.19	67.53	3.56	1.95
AD-65093	52.08	67.55	2.16	1.72
AD-65130	57.52	67.76	6.66	1.12
AD-65100	74.97	67.91	6.18	2.73
AD-65102	63.88	67.94	2.90	2.22
AD-65159	59.98	67.94	6.46	4.35
AD-65165	62.31	67.95	1.86	3.06
AD-65150	81.30	68.12	8.66	0.38
AD-65164	34.95	68.44	0.63	3.58
AD-65136	50.50	68.53	3.84	0.44
AD-65161	71.46	68.64	3.85	1.88
AD-65088	48.15	68.68	3.38	1.80
AD-65134	68.99	68.91	2.75	1.56
AD-65078	63.09	69.05	4.57	3.85
AD-65129	18.28	69.24	1.92	0.72
AD-65155	45.01	69.32	3.93	1.78
AD-65079	47.09	69.38	0.79	3.42
AD-65126	67.47	69.39	3.54	7.01
AD-65144	65.85	69.71	2.58	4.73
AD-65084	81.65	69.74	4.96	3.77
AD-65162	74.13	69.80	5.71	3.24
AD-65140	54.32	69.81	1.87	3.84
AD-65139	46.64	69.97	6.00	2.50
AD-65147	66.48	69.99	4.21	3.72
AD-65069	67.61	70.00	2.85	2.74
AD-65149	45.54	70.01	2.63	2.08
AD-65072	73.76	70.21	3.59	1.93
AD-65146	79.06	70.25	5.25	2.65
AD-65145	41.44	70.43	1.00	3.89
AD-65132	72.39	70.57	2.20	1.67
AD-65090	112.31	70.73	6.67	2.16
AD-65094	35.82	70.81	2.77	0.09
AD-65066	75.47	70.83	3.28	4.93

[0773]

AD-65137	57.80	71.08	2.54	3.10
AD-65081	62.66	71.12	4.17	6.09
AD-65082	42.77	71.30	1.68	1.58
AD-65138	72.87	71.49	1.82	2.34
AD-65080	68.06	72.17	3.20	0.58
AD-65167	73.30	72.47	5.89	3.39
AD-65135	76.47	72.83	0.50	2.14
AD-65156	104.49	73.62	4.93	2.80
AD-65077	15.04	36.85	1.97	0.94
AD-65170	11.72	37.36	1.61	3.43
AD-65103	11.77	40.29	1.72	2.58

[0774]

[0775] 또한, 듀플렉스의 서브셋을 상기 기재된 바와 같이 듀얼-글로® 루시퍼라제 분석을 사용하여 인간 KLKB1 및 마우스 KLKB1 mRNA를 침묵화하기 위한 용량 반응에 대하여 분석하였다. 표기된 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세

포에서의 인간 KLKB1 스크린의 결과는 표 7에 나타나 있다. 표기된 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 마우스 KLKB1 스크린의 결과는 표 8에 나타나 있다. 데이터는 제48시간에 음성 대조군에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 7. 듀얼-글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 인간 KLKB1 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	IC50 (nM)
AD-65077	0.0004
AD-65170	0.0084
AD-65103	0.0344
AD-65083	0.0704
AD-65087	0.0593
AD-65149	0.0854
AD-64652	0.123
AD-65162	0.1323
AD-65153	0.0683
AD-65084	0.0987
AD-65099	0.0211

[0776]

표 8. 듀얼-글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 마우스 KLKB1 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	IC50 (nM)
AD-65077	0.0083
AD-65170	0.206
AD-65103	0.1216
AD-65083	1.2257
AD-65087	0.1381
AD-65149	36.5482
AD-64652	N/A
AD-65162	N/A
AD-65153	0.4234
AD-65084	N/A
AD-65099	246.7682

[0777]

[0778] **실시예 3. F12 iRNA 합성**

[0779] *시약 공급처*

[0780] 시약 공급처가 구체적으로 본 명세서에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 수득될 수 있다.

[0781] *전사물*

[0782] *siRNA 설계*

[0783] 인간 F12, "응고 인자 XII"를 표적으로 하는 siRNA의 세트(인간: NCBI refseqID NM_000505; NCBI GeneID: 2161) 및 독성학-종 F12 오솔로그(사이노몰거스 원숭이: XM_005558647, 마우스: NM_021489; 랫트, NM_0010140006)를 맞춤 R 및 파이선 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 F12 REFSEQ mRNA는 2060개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 인간 F12 mRNA(코딩 영역 및 3' UTR 함유)의 위치 50 내지 위치 2060(코딩 영역 및 3' UTR)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과의 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. F12 siRNA의 하위세트를 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 레서스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가의 하위세트를 마우스 및 랫트 F12 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤

파이선 스크립트를 플루트 포스 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 종 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 F12 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다.

[0784] 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 9에 나타나 있다. 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 10에 나타나 있다.

[0785] *siRNA 합성*

[0786] F12 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화학물질을 사용하여 머메이드 192 합성기(바이오오토메이션)에서 1 μmol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500 A) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬)였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(중국)으로부터 수득하였다. 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세토니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세토니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세토니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켐진스(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 수득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프").

[0787] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오티드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60℃에서 20분 동안 200 ㎕의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 딥 웰 플레이트에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200 ㎕의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300 ㎕의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60℃에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ㎖의 아세토니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80℃에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오티드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템에서 5 ㎖ HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬쓰케어)을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도를 결정하였다.

[0788] F12 단일 가닥의 어닐링을 테칸 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀봉하고 100℃에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS에서 10 μM로 정규화시킨 다음, 시험관내 스크리닝 분석을 위해 제출하였다.

[0789]

표 9. 비변형 F12 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	NM_000505에서의 위치	SEQ ID NO:
AD-66186	A-132464	GGUGAGCUUGGAGUCAACACU	378	A-132465	AGUGUUGACUCCAAGCUCACCAG	79_102	428
AD-66157	A-132406	GAGCUUGGAGUCAACACUUUA	379	A-132407	UAAAGUGUUGACUCCAAGCUCAC	82_105	429
AD-66118	A-132326	CUUGGAGUCAACACUUUCGAU	380	A-132327	AUCGAAAGUGUUGACUCCAAGCU	85_108	430
AD-66115	A-132320	UUGGAGUCAACACUUUCGAUU	381	A-132321	AAUCGAAAGUGUUGACUCCAAGC	86_109	431
AD-66170	A-132432	AACACUUUCGAUUCCACCUUA	382	A-132433	UAAGGUGGAAUCGAAAGUGUUGA	94_117	432
AD-66166	A-132424	AGGAGCAUAAGUACAAAGCUA	383	A-132425	UAGCUUUGUACUUAUGCUCCUUG	126_149	433
AD-66173	A-132438	GAGCAUAAGUACAAAGCUGAA	384	A-132439	UUCAGCUUUGUACUUAUGCUCCU	128_151	434
AD-66177	A-132446	UAAGUACAAAGCUGAAGAGCA	385	A-132447	UGCUCUUCAGCUUUGUACUUAUG	133_156	435
AD-66161	A-132414	AAGUACAAAGCUGAAGAGCAA	386	A-132415	UUGCUCUUCAGCUUUGUACUUAU	134_157	436
AD-66114	A-132318	UACCACAAAUGUACCCACAAA	387	A-132319	UUUGUGGGUACAUUUGUGGUACA	218_241	437
AD-66179	A-132450	CCACAAAUGUACCCACAAGGA	388	A-132451	UCCUUGUGGGUACAUUUGUGGUA	220_243	438
AD-66160	A-132412	UACUGUUUGGAGCCCAAGAAA	389	A-132413	UUUCUUGGGCUCCAAACAGUAUC	305_328	439
AD-66171	A-132434	ACUGUUUGGAGCCCAAGAAAA	390	A-132435	UUUUCUUGGGCUCCAAACAGUAU	306_329	440
AD-66189	A-132470	CUGUUUGGAGCCCAAGAAAGU	391	A-132471	ACUUUCUUGGGCUCCAAACAGUA	307_330	441
AD-66122	A-132334	GGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA	392	A-132335	UCUUUCACUUUCUUGGGCUCCAA	313_336	442
AD-66176	A-132444	GAGCCCAAGAAAGUGAAAGAA	393	A-132445	UUCUUUCACUUUCUUGGGCUCCA	314_337	443
AD-66125	A-132340	AGCCCAAGAAAGUGAAAGACA	394	A-132341	UGUCUUUCACUUUCUUGGGCUCC	315_338	444
AD-66112	A-132314	GCCCAAGAAAGUGAAAGACCA	395	A-132315	UGGUCUUUCACUUUCUUGGGCUC	316_339	445
AD-66172	A-132436	CCCAAGAAAGUGAAAGACCAA	396	A-132437	UUGGUCUUUCACUUUCUUGGGCU	317_340	446
AD-66127	A-132344	CAAGAAAGUGAAAGACCAUUA	397	A-132345	UAAUGGUCUUUCACUUUCUUGGG	319_342	447
AD-66162	A-132416	GAAAGUGAAAGACCACUGCAA	398	A-132417	UUGCAGUGGUCUUUCACUUUCUU	322_345	448

[0790]

AD-66181	A-132454	AAAGUGAAAGACCACUGCAGA	399	A-132455	UCUGCAGUGGUCUUUCACUUUCU	323_346	449
AD-66184	A-132460	UCACUGGAAACCACUGCCAGA	400	A-132461	UCUGGCAGUGGUUUCCAGUGAGG	420_443	450
AD-66182	A-132456	ACUGCCAGAAAGAGAAGUGCU	401	A-132457	AGCACUUCUCUUUUCUGGCAGUGG	432_455	451
AD-66167	A-132426	CUGCCAGAAAGAGAAGUGCUU	402	A-132427	AAGCACUUCUCUUUUCUGGCAGUG	433_456	452
AD-66165	A-132422	CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA	403	A-132423	UUCAAAGCACUUCUCUUUCUGGC	437_460	453
AD-66155	A-132402	AGAAAGAGAAGUGCUUUGAGA	404	A-132403	UCUCAAAGCACUUCUCUUUCUGG	438_461	454
AD-66159	A-132410	AGUGCUUUGAGCCUCAGCUUA	405	A-132411	UAAGCUGAGGCUCAAAGCACUUC	447_470	455
AD-66168	A-132428	UUCCACAAGAAUGAGAUAUGA	406	A-132429	UCAUAUCUCAUUCUUGUGGAAAA	476_499	456
AD-66185	A-132462	UCCACAAGAAUGAGAUAUGGU	407	A-132463	ACCAUAUCUCAUUCUUGUGGAAA	477_500	457
AD-66156	A-132404	CCACAAGAAUGAGAUAUGGUA	408	A-132405	UACCAUAUCUCAUUCUUGUGGAA	478_501	458
AD-66113	A-132316	AAGAAUGAGAUAUGGUAUAGA	409	A-132317	UCUAUACCAUAUCUCAUUCUUGU	482_505	459
AD-66188	A-132468	UGGUAUAGAACUGAGCAAGCA	410	A-132469	UGCUUGCUCAGUUCUAUACCAUA	494_517	460
AD-66190	A-132472	GUAUAGAACUGAGCAAGCAGA	411	A-132473	UCUGCUUGCUCAGUUCUAUACCA	496_519	461
AD-66180	A-132452	AUAGAACUGAGCAAGCAGCUA	412	A-132453	UAGCUGCUUGCUCAGUUCUAUAC	498_521	462
AD-66117	A-132324	CCAGAUGCCAGUGCAAGGGUA	413	A-132325	UACCCUUGCACUGGCAUCUGGCC	522_545	463
AD-66169	A-132430	GCCAGUGCAAGGGUCCUGAUA	414	A-132431	UAUCAGGACCCUUGCACUGGCAU	528_551	464
AD-66174	A-132440	CAGUGCAAGGGUCCUGAUGCA	415	A-132441	UGCAUCAGGACCCUUGCACUGGC	530_553	465
AD-66175	A-132442	ACCAAGGCAAGCUGCUAUGAU	416	A-132443	AUCAUAGCAGCUUGCCUUGGUGU	683_706	466
AD-66158	A-132408	CCAAGGCAAGCUGCUAUGAUA	417	A-132409	UAUCAUAGCAGCUUGCCUUGGUG	684_707	467
AD-66119	A-132328	AGGCUUCAUGUCCCACUCAUA	418	A-132329	UAUGAGUGGGACAUGAAGCCUAG	974_997	468
AD-66187	A-132466	GGCUCCGCAAGAGUCUGUCUU	419	A-132467	AAGACAGACUCUUGCGGAGCCGC	1131_1154	469
AD-66163	A-132418	GCUCCGCAAGAGUCUGUCUUA	420	A-132419	UAAGACAGACUCUUGCGGAGCCG	1132_1155	470
AD-66116	A-132322	CCGCAAGAGUCUGUCUUCGAU	421	A-132323	AUCGAAGACAGACUCUUGCGGAG	1135_1158	471
AD-66137	A-132364	GUUCGAGGGGGCUGAAGAAUA	422	A-132365	UAUUCUUCAGCCCCCUCGAACUG	1570_1593	472
AD-66183	A-132458	GGAAGGCAAGAUUGUGUCCCA	423	A-132459	UGGGACACAAUCUUGCCUUCCAU	1956_1979	473

[0791]

AD-66164	A-132420	AGGCAAGAUUGUGUCCCAUUA	424	A-132421	UAAUGGGACACAAUCUUGCCUUC	1959_1982	474
AD-66121	A-132332	AACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	425	A-132333	UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC	2017_2040	475
AD-66126	A-132342	AAUAAAGUGCUUUGAAAACGU	426	A-132343	ACGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA	2022_2045	476
AD-66178	A-132448	AGUGCUUUGAAAAUGCUGAGA	427	A-132449	UCUCAGCAUUUUCAAAGCACUUU	2027_2050	477

표 10. 변형된 F12 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:
AD-66186	A-132464	GfsgsUfgAfgCfuUfGfGfaGfuCfaAfcAfcUfL96	478	A-132465	asGfsuGfuUfgAfcUfccaAfgCfuCfaCfcsasg	528
AD-66157	A-132406	GfsasGfcUfuGfgAfGfUfcAfaCfaCfuUfuAfL96	479	A-132407	usAfsaAfgUfgUfuGfacuCfcAfaGfcUfcsasc	529
AD-66118	A-132326	CfsusUfgGfaGfuCfAfAfcAfcUfuUfcGfaUfL96	480	A-132327	asUfscGfaAfaGfuGfuugAfcUfcCfaAfgscsu	530
AD-66115	A-132320	UfsusGfgAfgUfcAfAfCfaCfuUfuCfgAfuUfL96	481	A-132321	asAfsuCfgAfaAfgUfguuGfaCfuCfcAfasgsc	531
AD-66170	A-132432	AfsasCfaCfuUfuCfGfAfuUfcCfaCfcUfuAfL96	482	A-132433	usAfsaGfgUfgGfaAfucgAfaAfgUfgUfusgsa	532
AD-66166	A-132424	AfsgsGfaGfcAfuAfAfGfuAfcAfaAfgCfuAfL96	483	A-132425	usAfsgCfuUfuGfuAfcuuAfuGfcUfcCfususg	533
AD-66173	A-132438	GfsasGfcAfuAfaGfUfAfcAfaAfgCfuGfaAfL96	484	A-132439	usUfscAfgCfuUfuGfuacUfuAfuGfcUfcscsu	534
AD-66177	A-132446	UfsasAfgUfaCfaAfAfGfcUfgAfaGfaGfcAfL96	485	A-132447	usGfscUfcUfuCfaGfcuuUfgUfaCfuUfasusg	535
AD-66161	A-132414	AfsasGfuAfcAfaAfGfCfuGfaAfgAfgCfaAfL96	486	A-132415	usUfsgCfuCfuUfcAfgcuUfuGfuAfcUfusasu	536
AD-66114	A-132318	UfsasCfcAfcAfaAfUfGfuAfcCfcAfcAfaAfL96	487	A-132319	usUfsuGfuGfgGfuAfcauUfuGfuGfgUfascsa	537
AD-66179	A-132450	CfscsAfcAfaAfuGfUfAfcCfcAfcAfaGfgAfL96	488	A-132451	usCfscUfuGfuGfgGfuacAfuUfuGfuGfgsusa	538
AD-66160	A-132412	UfsasCfuGfuUfuGfGfAfgCfcCfaAfgAfaAfL96	489	A-132413	usUfsuCfuUfgGfgCfuccAfaAfcAfgUfasusc	539
AD-66171	A-132434	AfscsUfgUfuUfgGfAfGfcCfcAfaGfaAfaAfL96	490	A-132435	usUfsuUfcUfuGfgGfcucCfaAfaCfaGfusasu	540
AD-66189	A-132470	CfsusGfuUfuGfgAfGfCfcCfaAfgAfaAfgUfL96	491	A-132471	asCfsuUfuCfuUfgGfgcuCfcAfaAfcAfgsusa	541

공개특허 10-2025-0107273

[0792]

AD-66122	A-132334	GfsgsAfgCfcCfaAfGfAfaAfgUfgAfaAfgAfL96	492	A-132335	usCfsuUfuCfaCfuUfucuUfgGfgCfuCfcsasa	542
AD-66176	A-132444	GfsasGfcCfcAfaGfAfAfaGfuGfaAfaGfaAfL96	493	A-132445	usUfscUfuUfcAfcUfuucUfuGfgGfcUfcsesa	543
AD-66125	A-132340	AfsgsCfcCfaAfgAfAfAfgUfgAfaAfgAfcAfL96	494	A-132341	usGfsuCfuUfuCfaCfuuuCfuUfgGfgCfusesc	544
AD-66112	A-132314	GfscsCfcAfaGfaAfaAfAfGfuGfaAfaGfaCfcAfL96	495	A-132315	usGfsgUfcUfuUfcAfcuuUfcUfuGfgGfcsusc	545
AD-66172	A-132436	CfscsCfaAfgAfaAfGfUfgAfaAfgAfcCfaAfL96	496	A-132437	usUfsgGfuCfuUfuCfacuUfuCfuUfgGfgscsu	546
AD-66127	A-132344	CfsasAfgAfaAfgUfGfAfaAfgAfcCfaUfuAfL96	497	A-132345	usAfsaUfgGfuCfuUfucaCfuUfuCfuUfgsgsg	547
AD-66162	A-132416	GfsasAfaGfuGfaAfAfGfaCfcAfuUfgCfaAfL96	498	A-132417	usUfsgCfaAfuGfgUfcuuUfcAfcUfuUfcsusu	548
AD-66181	A-132454	AfsasAfgUfgAfaAfGfAfcCfaUfuGfcAfgAfL96	499	A-132455	usCfsuGfcAfaUfgGfucuUfuCfaCfuUfuscsu	549
AD-66184	A-132460	UfscsAfcUfgGfaAfAfCfcAfcUfgCfcAfgAfL96	500	A-132461	usCfsuGfgCfaGfuGfguuUfcCfaGfuGfasgsg	550
AD-66182	A-132456	AfscsUfgCfcAfgAfAfAfgAfgAfaGfuGfcUfL96	501	A-132457	asGfscAfcUfuCfuCfuuuCfuGfgCfaGfusgsg	551
AD-66167	A-132426	CfsusGfcCfaGfaAfaAfAfGfaGfaAfgUfgCfuUfL96	502	A-132427	asAfsgCfaCfuUfcUfcuuUfcUfgGfcAfgsusg	552
AD-66165	A-132422	CfsasGfaAfaGfaGfAfAfgUfgCfuUfuGfaAfL96	503	A-132423	usUfscAfaAfgCfaCfuucUfcUfuUfcUfgsgsc	553
AD-66155	A-132402	AfsgsAfaAfgAfgAfgAfAfGfuGfcUfuUfgAfgAfL96	504	A-132403	usCfsuCfaAfaGfcAfcuuCfuCfuUfuCfusgsg	554
AD-66159	A-132410	AfsgsUfgCfuUfuGfAfGfcCfuCfaGfcUfuAfL96	505	A-132411	usAfsaGfcUfgAfgGfcucAfaAfgCfaCfususc	555
AD-66168	A-132428	UfsusCfcAfcAfaGfAfAfuGfaGfaUfaUfgAfL96	506	A-132429	usCfsaUfaUfcUfcAfuucUfuGfuGfgAfasasa	556
AD-66185	A-132462	UfscsCfaCfaAfgAfAfUfgAfgAfuAfuGfgUfL96	507	A-132463	asCfscAfuAfuCfuCfauuCfuUfgUfgGfasasa	557
AD-66156	A-132404	CfscsAfcAfaGfaAfUfUfGfaGfaUfaUfgGfuAfL96	508	A-132405	usAfscCfaUfaUfcUfcauUfcUfuGfuGfgsasa	558
AD-66113	A-132316	AfsasGfaAfuUfgGfaGfAfUfaUfgGfuAfuAfgAfL96	509	A-132317	usCfsuAfuAfcCfaUfaucUfcAfuUfcUfusgsu	559
AD-66188	A-132468	UfsgsGfuAfuAfgAfAfCfuGfaGfcAfaGfcAfL96	510	A-132469	usGfscUfuGfcUfcAfguuCfuAfuAfcCfasusa	560
AD-66190	A-132472	GfsusAfuAfgAfaCfUfGfaGfcAfaGfcAfgAfL96	511	A-132473	usCfsuGfcUfuGfcUfcagUfuCfuAfuAfcscsa	561
AD-66180	A-132452	AfsusAfgAfaCfuGfAfGfcAfaGfcAfgCfuAfL96	512	A-132453	usAfsgCfuGfcUfuGfcucAfgUfuCfuAfusasc	562
AD-66117	A-132324	CfscsAfgAfuGfcCfAfGfuGfcAfaGfgCfuAfL96	513	A-132325	usAfscCfcUfuGfcAfcugGfcAfuCfuGfgscsc	563
AD-66169	A-132430	GfscsCfaGfuGfcAfAfGfgGfuCfcUfgAfuAfL96	514	A-132431	usAfsuCfaGfgAfcCfcuuGfcAfcUfgGfcsasu	564
AD-66174	A-132440	CfsasGfuGfcAfaGfGfGfuCfcUfgAfuGfcAfL96	515	A-132441	usGfscAfuCfaGfgAfcccUfuGfcAfcUfgsgsc	565
AD-66175	A-132442	AfscsCfaAfgGfcAfAfGfcUfgCfuAfuGfaUfL96	516	A-132443	asUfscAfuAfgCfaGfcuuGfcCfuUfgGfusgsu	566

AD-66158	A-132408	CfscsAfaGfgCfaAfGfCfuGfcUfaUfgAfuAfL96	517	A-132409	usAfsuCfaUfaGfcAfgcuUfgCfcUfuGfgsusg	567
AD-66119	A-132328	AfsgsGfcUfuCfaUfGfUfcCfcAfcUfcAfuAfL96	518	A-132329	usAfsuGfaGfuGfgGfacaUfgAfaGfcCfusasg	568
AD-66187	A-132466	GfsgsCfuCfcGfcAfAfGfaGfuCfuGfuCfuUfL96	519	A-132467	asAfsgAfcAfgAfcUfcuuGfcGfgAfgCfcsgsc	569
AD-66163	A-132418	GfscsUfcCfgCfaAfGfAfgUfcUfgUfcUfuAfL96	520	A-132419	usAfsaGfaCfaGfaCfucuUfgCfgGfaGfcscsg	570
AD-66116	A-132322	CfscsGfcAfaGfaGfuUfCfuGfuCfuUfcGfaUfL96	521	A-132323	asUfscGfaAfgAfcAfcAfgaeUfcUfuGfcGfgsasg	571
AD-66137	A-132364	GfsusUfcGfaGfgGfgGfGfcUfgAfaGfaAfuAfL96	522	A-132365	usAfsuUfcUfuCfaGfcccCfcUfcGfaAfcsusg	572
AD-66183	A-132458	GfsgsAfaGfgCfaAfGfAfuUfgUfgUfcCfcAfL96	523	A-132459	usGfsgGfaCfaCfaAfucuUfgCfcUfuCfcsasu	573
AD-66164	A-132420	AfsgsGfcAfaGfaUfUfGfuGfuCfcCfaUfuAfL96	524	A-132421	usAfsaUfgGfgAfcAfcaaUfcUfuGfcCfususc	574
AD-66121	A-132332	AfsasCfuCfaAfuAfAfAfgUfgCfuUfuGfaAfL96	525	A-132333	usUfscAfaAfgCfaCfuuuAfuUfgAfgUfususc	575
AD-66126	A-132342	AfsasUfaAfaGfuGfCfCfUfuUfgAfaAfaCfgUfL96	526	A-132343	asCfsgUfuUfuCfaAfagcAfcUfuUfaUfusgsa	576
AD-66178	A-132448	AfsgsUfgCfuUfuGfAfAfaAfuGfcUfgAfgAfL96	527	A-132449	usCfsuCfaGfcAfuUfuucAfaAfgCfaCfususu	577

[0793]

[0794] **실시예 4. F12 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝**

[0795] *세포 배양 및 트랜스펙션*

[0796] Hep3b 또는 일차 마우스 간세포(PMH)(MSCP10, 롯트 번호 MC613)를 웰(인비트로겐, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재 카탈로그 번호 13778-150)마다 4.9 ㎕의 Opti-MEM + 0.1 ㎕의 리포펙타민 RNAiMax를 웰마다 5 ㎕의 siRNA 듀플렉스에 384-웰 플레이트 내로 첨가함으로써 트랜스펙션시키고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, $5x10^3$개의 세포를 함유하는 40 ㎕의 DMEM(Hep3b)의 윌리엄(William's) E 배지(PMH)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 이전에 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0797] 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 8회의 6-배 희석에 걸친 10 nM에서 36 fM까지의 최종 듀플렉스 농도 범위의 용량에 걸쳐 행하였다.

[0798] *DYNABEAD mRNA 분리 키트를 사용한 전체 RNA 분리:*

[0799] DYNABEAD(인비트로겐, 카탈로그 번호 61012)를 사용하여 바이오테크(BioTek)-EL406 플랫폼에서 자동화 프로토콜을 사용하여 RNA를 분리하였다. 약술하면, 50 ㎕의 용해/결합 완충제 및 3 ㎕의 자성 비드를 함유하는 25 ㎕의 용해 완충제를 세포가 있는 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 전자기 진탕기에서 인큐베

이션시킨 다음, 자성 비드를 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드-결합된 RNA를 150 ㎕의 세척 완충제 A로 2회 세척하고, 세척 완충제 B로 1회 세척하였다. 그 다음, 비드를 150 ㎕의 용리 완충제로 세척하고, 재-포획하고, 상청액을 제거하였다.

[0800] *ABI 고 성능 cDNA 역전사 키트(어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 카탈로그 번호 4368813)를 사용한 cDNA 합성:*

[0801] 반응마다 1 ㎕의 10X 완충제, 0.4 ㎕의 25X dNTP, 1 ㎕의 10x 랜덤 프라이머, 0.5 ㎕의 역전사효소, 0.5 ㎕의 RNase 억제제 및 6.6 ㎕의 H_2O를 함유하는 10 ㎕의 마스터 믹스를 상기 기재된 바와 같이 분리된 RNA에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 혼합하고, 전자기 진탕기에서 실온에서 10분에 이어서 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 플레이트를 81℃에서 8분 동안 인큐베이션시켰다.

[0802] *리얼 타임 PCR:*

[0803] 2 ㎕의 cDNA를 384 웰 플레이트(로슈(Roche) 카탈로그 번호 04887301001)에서 웰마다 0.5 ㎕의 GAPDH 택맨(TaqMan) 프로브(Hs99999905_m1 또는 4352339E), 0.5 ㎕의 F12 프로브(Hs00166821 또는 Mm00491349) 및 5 ㎕의 라이트사이클러(Lightcycler) 480 프로브 마스터 믹스(로슈 카탈로그 번호 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을 ΔΔCt(RQ) 분석을 사용하여 라이트사이클러480 리얼 타임 PCR 시스템(로슈)을 사용하여 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 4가지 독립적인 트랜스펙션에서 시험하였다.

[0804] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 리얼 타임 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고, 10 nM의 AD-1955로 트랜스펙션된 세포 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행되는 분석으로 정규화시켰다. IC_{50}을 XLFit을 사용하여 4 파라미터 핏트 모델을 사용하여 계산하고, AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 비-표적화 대조군 또는 나이브(naive) 세포로 정규화시켰다.

[0805] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:

[0806] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2343);

[0807] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2344).

[0808] 표 11은 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 12는 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 표 13은 표기된 마우스 F12 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 14는 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 11. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM 표준편차	0.1nM 표준편차
AD-66186	33.1	88.4	5.3	12.6
AD-66157	62.2	85.3	9.6	13.2
AD-66118	47.4	59.4	2.9	10.6
AD-66115	54.8	73.9	4.8	3
AD-66170	31.6	57.3	3.9	12.5
AD-66166	74.7	88.8	14.3	15.8
AD-66173	22.3	58.5	7.6	11.8
AD-66177	52.9	86.7	6.9	6.3
AD-66161	50.3	59.9	7.9	10
AD-66114	42.1	82.3	5.3	8.5
AD-66179	78.4	101.4	14.3	16.1
AD-66160	45.4	82.3	13.4	18.5
AD-66171	74.8	126.2	12.1	28.2
AD-66189	49.3	78.1	16.6	9.1
AD-66122	47.2	94.9	7.4	7.5
AD-66176	42.7	69.4	5.2	7
AD-66125	46	91.8	7.5	17.4
AD-66112	60.4	136.8	11.4	14.4
AD-66172	34.9	70.2	13.1	11.1
AD-66127	39.5	73.3	8.5	12.4

[0809]

AD-66162	79.1	93.6	13	24.7
AD-66181	59.8	101.7	1.2	5.4
AD-66184	34	72.9	7.8	14.9
AD-66182	47	101	8.8	7.9
AD-66167	30.3	60.2	2.6	5.9
AD-66165	44.3	63.2	11.4	22.3
AD-66155	45.3	72.8	13.5	16.1
AD-66159	49.6	98	8.4	31.2
AD-66168	25.5	52.9	5.8	16.6
AD-66185	40.8	81.7	3.8	11.5
AD-66156	30.8	75.6	4.4	5.4
AD-66113	42.1	76	8.1	5.9
AD-66188	43.9	82.1	9.1	15.4
AD-66190	40.2	74.9	9	8.3
AD-66180	34.6	83.1	6.6	23.3
AD-66117	48.9	108.1	4.1	9.5
AD-66169	64.9	89.4	9.8	1.9
AD-66174	55.4	107.6	7.9	23
AD-66175	37.9	104.7	4	19.7
AD-66158	55	107.3	14.7	31.7
AD-66119	27.6	69.8	3.4	4.3
AD-66187	53.3	105	19.6	9.6
AD-66163	33.6	53.9	5.1	4.9
AD-66116	33.9	57.4	10.4	12.6
AD-66137	103.4	136.7	6.6	15.9
AD-66183	36.5	91.9	8	12.7
AD-66164	31.3	78.2	5.1	6.4
AD-66121	26.5	72.1	2.7	18.3
AD-66126	33.2	56.7	2.6	12.6
AD-66178	51.1	72.1	6.3	16.5

[0810]

표 12. Hep3b 세포에서의 F12 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (nM)
AD-66170	0.085
AD-66173	0.244
AD-66176	N/A
AD-66125	N/A
AD-66172	0.398
AD-66167	0.457
AD-66165	0.058
AD-66168	0.657
AD-66163	0.481
AD-66116	0.089
AD-66126	0.086

[0811]

표 13. 일차 마우스 간세포에서의 F12 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별 번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM STDEV	0.1nM STDEV
AD-66186	93.1	102.6	2	6.6
AD-66157	97.4	114.5	16.5	17
AD-66118	65.9	93	11.6	11.9
AD-66115	61.8	89	5.5	8.9
AD-66170	88	98.5	11.7	8.4
AD-66166	106.8	98.5	8.8	5.2
AD-66173	106.8	106	11.2	14.8
AD-66177	87.5	103	3.6	3.2
AD-66161	94.4	103.1	7	15.9
AD-66114	38.6	79.1	4.1	5
AD-66179	71.1	105.7	6.8	18.2
AD-66160	14.6	106.8	1.2	8.7
AD-66171	17.7	102.5	2.3	6.1
AD-66189	9.1	90.2	1.3	6.1
AD-66122	14.4	95.7	0.7	13.9
AD-66176	10.9	85.8	2.1	4.6
AD-66125	12.6	80.5	2.1	6.2
AD-66112	19.1	82	7.2	3.5
AD-66172	4.2	75.3	0.4	6.7
AD-66127	7.4	48.4	3.7	7.3
AD-66162	3.9	30.6	1.9	4.9

[0812]

AD-66181	7.2	69.2	0.9	4.1
AD-66184	93.6	110.9	4.1	6.8
AD-66182	13.4	89.9	1.3	2
AD-66167	4.8	55.5	0.5	2.6
AD-66165	2.1	18.7	0.3	3.6
AD-66155	5.7	48	0.7	5.1
AD-66159	7.2	88.7	0.5	3.7
AD-66168	65.6	105.6	1.6	11.3
AD-66185	96	108.9	3.1	16
AD-66156	56.8	107.2	3.5	8.8
AD-66113	72.8	88.7	4.8	5.5
AD-66188	117.5	95.5	17.3	4.9
AD-66190	118.3	96.5	5.8	8.4
AD-66180	121.4	109.3	15.2	6.6
AD-66117	72.3	89.1	7.4	8.5
AD-66169	89.4	103.7	8.8	4.2
AD-66174	92	103.4	18.1	8.4
AD-66175	89.5	112.9	13.7	8.9
AD-66158	103.9	105.3	11.5	15.2
AD-66119	66.5	92	8.9	9
AD-66187	109.1	107	16.4	10.3
AD-66163	89.9	106	6.8	6.1
AD-66116	69.8	97	8.2	10.6
AD-66137	17.6	94.1	2.1	8.7
AD-66183	100.1	109.6	7.6	8.4
AD-66164	84	98.8	10.2	9.8
AD-66121	2.5	30.5	0.4	3.2
AD-66126	4.1	22.3	0.3	2.3
AD-66178	79.6	112.8	6.8	16.5

[0813]

표 14. 일차 마우스 간세포에서의 F12 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (nM)
AD-66170	N/A
AD-66173	N/A
AD-66176	3.571
AD-66125	14.962
AD-66172	1.104
AD-66167	1.013
AD-66165	0.231
AD-66168	N/A
AD-66163	N/A
AD-66116	N/A
AD-66121	0.119
AD-66126	0.045

[0814]

[0815] **실시예 5. KNG1 iRNA 합성**

[0816] *시약 공급처*

[0817] 시약 공급처가 구체적으로 본 명세서에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 수득될 수 있다.

[0818] *전사물*

[0819] *siRNA 설계*

[0820] 인간 KNG1, "키니노겐 1"을 표적으로 하는 siRNA의 세트(인간: NCBI refseqID NM_001166451; NCBI GeneID: 3827) 및 독성학-종 KNG1 오솔로그(사이노몰거스 원숭이: XM_005545463; 마우스: NM_001102409; 랫트, NM_012696)를 맞춤 R 및 파이선 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 NM_001166451 REFSEQ mRNA는 2035개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 위치 235 내지 위치 2035(코딩 영역 및 3' UTR)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과의 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. KNG1 siRNA의 하위세트를 인간 및 사이노몰거스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가의 하위세트를 마우스 및 랫트 KNG1 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤 파이선 스크립트를 플루트 포스 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 종 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오티드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 NM_001166451 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다.

[0821] 비변형 KNG1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 15에 나타나 있다. 변형된 KNG1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 16에 나타나 있다.

[0822] *siRNA 합성*

[0823] KNG1 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화학물질을 사용하여 머메이드 192 합성기(바이오오토메이션)에서 1 μmol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500° A) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬)였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(중국)으로부터 수득하였다. 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세토니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세토니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세토니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켐진스(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 수득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프").

[0824] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오티드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60℃에서 20분 동안 200 ㎕의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 딥 웰 플레이트에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200 ㎕의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300 ㎕의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60℃에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ㎖의 아세토니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80℃에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오티드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템에서 5 ㎖ HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬쓰케어)을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도

를 결정하였다.

[0825] KNG1 단일 가닥의 어닐링을 테칸 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀봉하고 100℃에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS 중 10 μM로 정규화시킨 다음, 시험관내 스크리닝 분석을 위해 제출하였다.

[0826] 표 15. KNG1 비변형 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	NM_001166451에서의 위치
AD-66259	A-132506	GAGGAAAUUGACUGCAAUGAA	578	A-132507	UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG	647	301_324
AD-66261	A-132510	CACGUUUUAUUCCUUCAAGUA	579	A-132511	UACUUGAAGGAAUAAAACGUGUC	648	438_461
AD-66262	A-132512	UACCUACUCAAUUGUGCAAAA	580	A-132513	UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU	649	822_845
AD-66263	A-132514	CUUUCUAUUUCAAGAUUGACA	581	A-132515	UGUCAAUCUUGAAAUAGAAAGUU	650	1118_1141
AD-66260	A-132508	AACCACAUGUUCCAAGGAAAA	582	A-132509	UUUUCCUUGGAACAUGUGGUUUC	651	1206_1229
AD-66341	A-132670	AAUAAAAGAAGAAACAACUGU	583	A-132671	ACAGUUGUUUCUUCUUUUAUUUC	652	1416_1439
AD-66345	A-132678	AGAAGAAACAACUGUAAGUCA	584	A-132679	UGACUUACAGUUGUUUCUUCUUU	653	1422_1445
AD-66328	A-132644	CGGGAUUCAGGAAAAGAACAA	585	A-132645	UUGUUCUUUUCCUGAAUCCCGCU	654	1480_1503
AD-66317	A-132622	GGGAUUCAGGAAAAGAACAAA	586	A-132623	UUUGUUCUUUUCCUGAAUCCCGC	655	1481_1504
AD-66333	A-132654	GGAUUCAGGAAAAGAACAAGA	587	A-132655	UCUUGUUCUUUUCCUGAAUCCCG	656	1482_1505
AD-66338	A-132664	GAUUCAGGAAAAGAACAAGGA	588	A-132665	UCCUUGUUCUUUUCCUGAAUCCC	657	1483_1506
AD-66343	A-132674	AUUCAGGAAAAGAACAAGGGA	589	A-132675	UCCCUUGUUCUUUUCCUGAAUCC	658	1484_1507
AD-66319	A-132626	AAACAUGAACGUGACCAAGGA	590	A-132627	UCCUUGGUCACGUUCAUGUUUAU	659	1567_1590
AD-66346	A-132680	CACGAACAACAGCAUGGUCUU	591	A-132681	AAGACCAUGCUGUUGUUCGUGUC	660	1624_1647
AD-66329	A-132646	GGUCUUGGUCAUGGACAUAAA	592	A-132647	UUUAUGUCCAUGACCAAGACCAU	661	1639_1662
AD-66270	A-132528	CUUGGUCAUGGACAUAAGUUA	593	A-132529	UAACUUAUGUCCAUGACCAAGAC	662	1642_1665
AD-66279	A-132546	UUGGUCAUGGACAUAAGUUCA	594	A-132547	UGAACUUAUGUCCAUGACCAAGA	663	1643_1666
AD-66273	A-132534	GGUCAUGGACAUAAGUUCAAA	595	A-132535	UUUGAACUUAUGUCCAUGACCAA	664	1645_1668
AD-66264	A-132516	AUGGACAUAAGUUCAAACUUA	596	A-132517	UAAGUUUGAACUUAUGUCCAUGA	665	1649_1672
AD-66342	A-132672	GGACAUAAGUUCAAACUUGAU	597	A-132673	AUCAAGUUUGAACUUAUGUCCAU	666	1651_1674
AD-66278	A-132544	CAUAAGUUCAAACUUGAUGAU	598	A-132545	AUCAUCAAGUUUGAACUUAUGUC	667	1654_1677

[0827]

AD-66277	A-132542	AUAAGUUCAAACUUGAUGAUA	599	A-132543	UAUCAUCAAGUUUGAACUUAUGU	668	1655_1678
AD-66267	A-132522	UUCAAACUUGAUGAUGAUCUU	600	A-132523	AAGAUCAUCAUCAAGUUUGAACU	669	1660_1683
AD-66325	A-132638	UCAAACUUGAUGAUGAUCUUA	601	A-132639	UAAGAUCAUCAUCAAGUUUGAAC	670	1661_1684
AD-66320	A-132628	AACUUGAUGAUGAUCUUGAAA	602	A-132629	UUUCAAGAUCAUCAUCAAGUUUG	671	1664_1687
AD-66336	A-132660	GUCCUUGACCAUGGACAUAAA	603	A-132661	UUUAUGUCCAUGGUCAAGGACAU	672	1699_1722
AD-66280	A-132548	GACCAUGGACAUAAGCAUAAA	604	A-132549	UUUAUGCUUAUGUCCAUGGUCAA	673	1705_1728
AD-66272	A-132532	AUGGACAUAAGCAUAAGCAUA	605	A-132533	UAUGCUUAUGCUUAUGUCCAUGG	674	1709_1732
AD-66275	A-132538	GAAUGGAAAGCACAAUGGUUA	606	A-132539	UAACCAUUGUGCUUUCCAUUCUU	675	1767_1790
AD-66348	A-132684	GAAAGCACAAUGGUUGGAAAA	607	A-132685	UUUUCCAACCAUUGUGCUUUCCA	676	1772_1795
AD-66340	A-132668	AAGCACAAUGGUUGGAAAACA	608	A-132669	UGUUUUCCAACCAUUGUGCUUUC	677	1774_1797
AD-66330	A-132648	AUGGUUGGAAAACAGAGCAUU	609	A-132649	AAUGCUCUGUUUUCCAACCAUUG	678	1781_1804
AD-66306	A-132600	GGUUGGAAAACAGAGCAUUUA	610	A-132601	UAAAUGCUCUGUUUUCCAACCAU	679	1783_1806
AD-66322	A-132632	AUUUGGCAAGCUCUUCUGAAA	611	A-132633	UUUCAGAAGAGCUUGCCAAAUGC	680	1799_1822
AD-66274	A-132536	UCUUCUGAAGACAGUACUACA	612	A-132537	UGUAGUACUGUCUUCAGAAGAGC	681	1810_1833
AD-66271	A-132530	CAGAGUGAUGACCGAUUGGAUA	613	A-132531	UAUCCAAUCGUCAUCACUCUGUA	682	1975_1998
AD-66339	A-132666	CUUUCAUUUAACCCAAUAUCA	614	A-132667	UGAUAUUGGGUUAAAUGAAAGGC	683	2023_2046
AD-66276	A-132540	UUUCAUUUAACCCAAUAUCAA	615	A-132541	UUGAUAUUGGGUUAAAUGAAAGG	684	2024_2047
AD-66281	A-132550	UUUAACCCAAUAUCAGAUUUU	616	A-132551	AAAAUCUGAUAUUGGGUUAAAUG	685	2029_2052
AD-66313	A-132614	UUAACCCAAUAUCAGAUUUUA	617	A-132615	UAAAAUCUGAUAUUGGGUUAAAU	686	2030_2053
AD-66307	A-132602	GUGGCUAUGGGUAUUUCUUUA	618	A-132603	UAAAGAAAUACCCAUAGCCACUU	687	2172_2195
AD-66309	A-132606	UUUCUUUCAUACUUUAUUAAA	619	A-132607	UUUAAUAAAGUAUGAAAGAAAUA	688	2185_2208
AD-66316	A-132620	UUCUUUCAUACUUUAUUAAAA	620	A-132621	UUUUAAUAAAGUAUGAAAGAAAU	689	2186_2209
AD-66321	A-132630	UCUUUCAUACUUUAUUAAAGU	621	A-132631	ACUUUAAUAAAGUAUGAAAGAAA	690	2187_2210
AD-66323	A-132634	UUCAUACUUUAUUAAAGUAUA	622	A-132635	UAUACUUUAAUAAAGUAUGAAAG	691	2190_2213
AD-66315	A-132618	CUUUAUUAAAGUAUCAAUAUA	623	A-132619	UAUAUUGAUACUUUAAUAAAGUA	692	2196_2219

[0828]

AD-66268	A-132524	UUUAUUAAAGUAUCAAUAUCA	624	A-132525	UGAUAUUGAUACUUUAAUAAAGU	693	2197_2220
AD-66332	A-132652	AAGUAUCAAUAUCCCUCUCUA	625	A-132653	UAGAGAGGGAUAUUGAUACUUUA	694	2204_2227
AD-66303	A-132594	CAUUGUCCAGAUGAAAAUAUA	626	A-132595	UAUAUUUUCAUCUGGACAAUGGA	695	2225_2248
AD-66334	A-132656	AUGAAAAUAUCCUGAUAUAAU	627	A-132657	AUUAUAUCAGGAUAUUUUCAUCU	696	2235_2258
AD-66331	A-132650	UCUCCACGGACUGCAUAAAAU	628	A-132651	AUUUUAUGCAGUCCGUGGAGACU	697	2327_2350
AD-66326	A-132640	CACGGACUGCAUAAAAUUGUA	629	A-132641	UACAAUUUUAUGCAGUCCGUGGA	698	2331_2354
AD-66312	A-132612	CUGCAAUUGGCUUCUCUGAUA	630	A-132613	UAUCAGAGAAGCCAAUUGCAGCA	699	2441_2464
AD-66304	A-132596	UGAUAACAAAUAUGUACCUUA	631	A-132597	UAAGGUACAUAUUUGUUAUCAGA	700	2457_2480
AD-66324	A-132636	UACCUUACAACAUAUGUCAUA	632	A-132637	UAUGACAUAUGUUGUAAGGUACA	701	2471_2494
AD-66266	A-132520	UACAACAUAUGUCAUGAAUUU	633	A-132521	AAAUUCAUGACAUAUGUUGUAAG	702	2476_2499
AD-66311	A-132610	AUUCUUGUCAUUCUUAAUAAA	634	A-132611	UUUAUUAAGAAUGACAAGAAUCU	703	2507_2530
AD-66335	A-132658	UUCUUGUCAUUCUUAAUAAAA	635	A-132659	UUUUAUUAAGAAUGACAAGAAUC	704	2508_2531
AD-66344	A-132676	UCUUGUCAUUCUUAAUAAACU	636	A-132677	AGUUUAUUAAGAAUGACAAGAAU	705	2509_2532
AD-66305	A-132598	AUUUGAAUGUGUGUGAAAAUA	637	A-132599	UAUUUUCACACAUUCAAAUAC	706	2542_2565
AD-66318	A-132624	GAAUGUGUGUGAAAAUAAGGA	638	A-132625	UCCUUAUUUUCACACACAUUCAA	707	2546_2569
AD-66308	A-132604	AUGUGUGUGAAAAUAAGGGAA	639	A-132605	UUCCCUUAUUUUCACACACAUUC	708	2548_2571
AD-66327	A-132642	GUGUGUGAAAAUAAGGGAAGU	640	A-132643	ACUUCCCUUAUUUUCACACACAU	709	2550_2573
AD-66337	A-132662	GUGUGAAAAUAAGGGAAGUCA	641	A-132663	UGACUUCCCUUAUUUUCACACAC	710	2552_2575
AD-66347	A-132682	UGUGAAAAUAAGGGAAGUCAA	642	A-132683	UUGACUUCCCUUAUUUUCACACA	711	2553_2576
AD-66269	A-132526	GUGAAAAUAAGGGAAGUCAAA	643	A-132527	UUUGACUUCCCUUAUUUUCACAC	712	2554_2577
AD-66314	A-132616	AAUAAGGGAAGUCAAGAGAUU	644	A-132617	AAUCUCUUGACUUCCCUUAUUUU	713	2559_2582
AD-66265	A-132518	GGGAAGUCAAGAGAUUAAAUA	645	A-132519	UAUUUAAUCUCUUGACUUCCCUU	714	2564_2587
AD-66310	A-132608	UAAAUGCUGAACUUAUUAAUA	646	A-132609	UAUUAAUAAGUUCAGCAUUUAAU	715	2579_2602

[0829]

표 16. KNG1 변형된 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO:
AD-66259	A-132506	GfsasGfgAfaAfuUfGfAfcUfgCfaAfuGfaAfL96	716	A-132507	usUfscAfuUfgCfaGfucaAfuUfuCfcUfcsgsg	785
AD-66261	A-132510	CfsasCfgUfuUfuAfUfUfcCfuUfcAfaGfuAfL96	717	A-132511	usAfscUfuGfaAfgGfaauAfaAfaCfgUfgsusc	786
AD-66262	A-132512	UfsasCfcUfaCfuCfAfAfuUfgUfgCfaAfaAfL96	718	A-132513	usUfsuUfgCfaCfaAfuugAfgUfaGfgUfasasu	787
AD-66263	A-132514	CfsusUfuCfuAfuUfUfCfaAfgAfuUfgAfcAfL96	719	A-132515	usGfsuCfaAfuCfuUfgaaAfuAfgAfaAfgsusu	788
AD-66260	A-132508	AfsasCfcAfcAfuGfUfUfcCfaAfgGfaAfaAfL96	720	A-132509	usUfsuUfcCfuUfgGfaacAfuGfuGfgUfususc	789
AD-66341	A-132670	AfsasUfaAfaAfgAfAfGfaAfaCfaAfcUfgUfL96	721	A-132671	asCfsaGfuUfgUfuUfcuuCfuUfuUfaUfususc	790
AD-66345	A-132678	AfsgsAfaGfaAfaCfAfAfcUfgUfaAfgUfcAfL96	722	A-132679	usGfsaCfuUfaCfaGfuugUfuUfcUfuCfususu	791
AD-66328	A-132644	CfsgsGfgAfuUfcAfGfGfaAfaAfgAfaCfaAfL96	723	A-132645	usUfsgUfuCfuUfuUfccuGfaAfuCfcCfgscsu	792
AD-66317	A-132622	GfsgsGfaUfuCfaGfGfAfaAfaGfaAfcAfaAfL96	724	A-132623	usUfsuGfuUfcUfuUfuccUfgAfaUfcCfcsgsc	793
AD-66333	A-132654	GfsgsAfuUfcAfgGfAfAfaAfgAfaCfaAfgAfL96	725	A-132655	usCfsuUfgUfuCfuUfuucCfuGfaAfuCfcscsg	794
AD-66338	A-132664	GfsasUfuCfaGfgAfAfAfaGfaAfcAfaGfgAfL96	726	A-132665	usCfscUfuGfuUfcUfuuuCfcUfgAfaUfcscsc	795
AD-66343	A-132674	AfsusUfcAfgGfaAfAfAfgAfaCfaAfgGfgAfL96	727	A-132675	usCfscCfuUfgUfuCfuuuUfcCfuGfaAfuscsc	796
AD-66319	A-132626	AfsasAfcAfuGfaAfCfGfuGfaCfcAfaGfgAfL96	728	A-132627	usCfscUfuGfgUfcAfcguUfcAfuGfuUfusasu	797
AD-66346	A-132680	CfsasCfgAfaCfaAfCfAfgCfaUfgGfuCfuUfL96	729	A-132681	asAfsgAfcCfaUfgCfuguUfgUfuCfgUfgsusc	798
AD-66329	A-132646	GfsgsUfcUfuGfgUfCfAfuGfgAfcAfuAfaAfL96	730	A-132647	usUfsuAfuGfuCfcAfugaCfcAfaGfaCfcsasu	799
AD-66270	A-132528	CfsusUfgGfuCfaUfGfGfaCfaUfaAfgUfuAfL96	731	A-132529	usAfsaCfuUfaUfgUfccaUfgAfcCfaAfgsasc	800
AD-66279	A-132546	UfsusGfgUfcAfuGfGfAfcAfuAfaGfuUfcAfL96	732	A-132547	usGfsaAfcUfuAfuGfuccAfuGfaCfcAfasgsa	801
AD-66273	A-132534	GfsgsUfcAfuGfgAfCfAfuAfaGfuUfcAfaAfL96	733	A-132535	usUfsuGfaAfcUfuAfuguCfcAfuGfaCfcsasa	802
AD-66264	A-132516	AfsusGfgAfcAfuAfAfGfuUfcAfaAfcUfuAfL96	734	A-132517	usAfsaGfuUfuGfaAfcuuAfuGfuCfcAfusgsa	803
AD-66342	A-132672	GfsgsAfcAfuAfaGfUfUfcAfaAfcUfuGfaUfL96	735	A-132673	asUfscAfaGfuUfuGfaacUfuAfuGfuCfcsasu	804
AD-66278	A-132544	CfsasUfaAfgUfuCfAfAfaCfuUfgAfuGfaUfL96	736	A-132545	asUfscAfuCfaAfgUfuugAfaCfuUfaUfgsusc	805

[0830]

AD-66277	A-132542	AfsusAfaGfuUfcAfAfAfcUfuGfaUfgAfuAfL96	737	A-132543	usAfsuCfaUfcAfaGfuuuGfuAfcUfuAfusgsu	806
AD-66267	A-132522	UfsusCfaAfaCfuUfGfAfAfuGfuUfgAfuCfuUfL96	738	A-132523	asAfsgAfuCfaUfcAfucaAfgUfuUfgAfascsu	807
AD-66325	A-132638	UfscsAfaAfcUfuGfAfUfgAfuGfaUfcUfuAfL96	739	A-132639	usAfsaGfaUfcAfuCfaucAfaGfuUfuGfasasc	808
AD-66320	A-132628	AfsasCfuUfgAfuGfAfUfgAfuCfuUfgAfaAfL96	740	A-132629	usUfsuCfaAfgAfuCfaucAfuCfaAfgUfususg	809
AD-66336	A-132660	GfsusCfcUfuGfaCfCfAfuGfgAfcAfuAfaAfL96	741	A-132661	usUfsuAfuGfuCfcAfuggUfcAfaGfgAfcsasu	810
AD-66280	A-132548	GfsasCfcAfuGfgAfCfAfuAfaGfcAfuAfaAfL96	742	A-132549	usUfsuAfuGfcUfuAfuguCfcAfuGfgUfcsasa	811
AD-66272	A-132532	AfsusGfgAfcAfuAfAfGfcAfuAfaGfcAfuAfL96	743	A-132533	usAfsuGfcUfuAfuGfcuuAfuGfuCfcAfusgsg	812
AD-66275	A-132538	GfsasAfuGfgAfaAfGfCfaCfaAfuGfgUfuAfL96	744	A-132539	usAfsaCfcAfuUfgUfgcuUfuCfcAfuUfcsusu	813
AD-66348	A-132684	GfsasAfaGfcAfcAfAfUfgGfuUfgGfaAfaAfL96	745	A-132685	usUfsuUfcCfaAfcCfauuGfuGfcUfuUfcscsa	814
AD-66340	A-132668	AfsasGfcAfcAfuAfUfGfGfuUfgGfaAfaAfcAfL96	746	A-132669	usGfsuUfuUfcCfaAfccaUfuGfuGfcUfususc	815
AD-66330	A-132648	AfsusGfgUfuGfgAfAfAfAfaCfaGfuGfcAfuUfL96	747	A-132649	asAfsuGfcUfcUfgUfuuuCfcAfaCfcAfususg	816
AD-66306	A-132600	GfsgsUfuGfgAfaAfAfCfaGfaGfcAfuUfuAfL96	748	A-132601	usAfsaAfuGfcUfcUfguuUfuCfcAfaCfcsasu	817
AD-66322	A-132632	AfsusUfuGfgCfaAfGfCfuCfuUfcUfgAfaAfL96	749	A-132633	usUfsuCfaGfaAfgAfgcuUfgCfcAfaAfusgsc	818
AD-66274	A-132536	UfscsUfuCfuGfaAfGfAfcAfgUfaCfuAfcAfL96	750	A-132537	usGfsuAfgUfaCfuGfucuUfcAfgAfaGfasgsc	819
AD-66271	A-132530	CfsasGfaGfuGfaUfGfAfcGfaUfuGfgAfuAfL96	751	A-132531	usAfsuCfcAfaUfcGfucaUfcAfcUfcUfgsusa	820
AD-66339	A-132666	CfsusUfuCfaUfuUfAfAfcCfcAfaUfaUfcAfcAfL96	752	A-132667	usGfsaUfaUfuGfgGfguuAfaUfgAfaAfgsgsc	821
AD-66276	A-132540	UfsusUfcAfuUfuAfAfCfcCfaAfuAfuCfaAfL96	753	A-132541	usUfsgAfuAfuUfgGfguuAfaAfuGfaAfasgsg	822
AD-66281	A-132550	UfsusUfaAfcCfcAfAfUfaUfcAfgAfuUfuUfL96	754	A-132551	asAfsaAfuCfuGfaUfauuGfgGfuUfaAfasusg	823
AD-66313	A-132614	UfsusAfaCfcCfaAfUfAfuCfaGfaUfuUfuAfL96	755	A-132615	usAfsaAfaUfcUfgAfuauUfgGfgUfuAfasasu	824
AD-66307	A-132602	GfsusGfgCfuAfuGfGfGfuAfuUfuCfuUfuAfL96	756	A-132603	usAfsaAfgAfaAfuAfcccAfuAfgCfcAfcusu	825
AD-66309	A-132606	UfsusUfcUfuUfcAfUfAfcUfuUfaUfuAfaAfL96	757	A-132607	usUfsuAfaUfaAfaGfuauGfaAfaGfaAfasusa	826
AD-66316	A-132620	UfsusCfuUfuCfaUfAfCfuUfuAfuUfaAfaAfL96	758	A-132621	usUfsuUfaAfuAfaAfguaUfgAfaAfgAfasasu	827
AD-66321	A-132630	UfscsUfuUfcAfuAfCfUfuUfaUfuAfaAfgUfL96	759	A-132631	asCfsuUfuAfaUfaAfagnAfuGfaAfaGfasasa	828
AD-66323	A-132634	UfsusCfaUfaCfuUfUfAfuUfaAfaGfuAfuAfL96	760	A-132635	usAfsuAfcUfuUfuAfuaaAfgUfaUfgAfasasg	829
AD-66315	A-132618	CfsusUfuAfuUfaAfAfGfuAfuCfaAfuAfuAfL96	761	A-132619	usAfsuAfuUfgAfuAfcuuUfaAfuAfaAfgsusa	830

AD-66268	A-132524	UfsusUfuUfuAfuAfGfUfaUfcAfaUfaUfcAfL96	762	A-132525	usGfsaUfaUfuGfaUfacuUfuAfaUfaAfasgsu	831
AD-66332	A-132652	AfsasGfuAfuCfaAfUfAfuCfcCfuCfuCfuAfL96	763	A-132653	usAfsgAfgAfgGfgAfuauUfgAfuAfcUfususa	832
AD-66303	A-132594	CfsasUfuGfuCfcAfGfAfuGfaAfaAfuAfuAfL96	764	A-132595	usAfsuAfuUfuUfcAfucuGfgAfcAfaUfgsgsa	833
AD-66334	A-132656	AfsusGfaAfaAfuAfUfCfcUfgAfuAfuAfaUfL96	765	A-132657	asUfsuAfuAfuAfuCfaGfgauAfuUfuUfcAfuscsu	834
AD-66331	A-132650	UfscsUfcCfaCfgGfAfCfuGfcAfuAfaAfuUfL96	766	A-132651	asUfsuUfuAfuGfcAfgucCfgUfgGfaGfascsu	835
AD-66326	A-132640	CfsasCfgGfaCfuGfCfAfuAfaAfaUfuGfuGfuAfL96	767	A-132641	usAfscAfaUfuUfuAfugcAfgUfcCfgUfgsgsa	836
AD-66312	A-132612	CfsusGfcAfaUfuGfGfCfuUfcUfcUfgAfuAfL96	768	A-132613	usAfsuCfaGfaGfaAfgccAfaUfuGfcAfgscsa	837
AD-66304	A-132596	UfsgsAfuAfaCfaAfAfUfaUfgUfaCfcUfuAfL96	769	A-132597	usAfsaGfgUfaCfaCfaUfauuUfgUfuAfuCfasgsa	838
AD-66324	A-132636	UfsasCfcUfuAfcAfAfAfCfaUfaUfgUfcAfuAfL96	770	A-132637	usAfsuGfaCfaCfaUfaUfgunGfuAfaGfgUfascsa	839
AD-66266	A-132520	UfsasCfaAfcAfuAfuAfUfGfuCfaUfgAfaUfuUfL96	771	A-132521	asAfsaUfuCfaCfaUfgAfcauAfuGfuUfgUfasasg	840
AD-66311	A-132610	AfsusUfcUfuGfuGfuCfAfUfuCfuUfaAfuAfaAfL96	772	A-132611	usUfsuAfuUfaAfgAfaugAfcAfaGfaAfuscsu	841
AD-66335	A-132658	UfsusCfuUfgUfcAfUfUfcUfuAfaUfaAfaAfL96	773	A-132659	usUfsuUfaUfuAfaGfaauGfaCfaAfgAfasusc	842
AD-66344	A-132676	UfscsUfuGfuCfaUfUfCfuUfaAfuAfaAfcUfL96	774	A-132677	asGfsuUfuAfuUfaAfgaaUfgAfcAfaGfasasu	843
AD-66305	A-132598	AfsusUfuGfaAfuGfUfGfuGfuGfaAfaAfuAfL96	775	A-132599	usAfsuUfuUfcAfcAfcacAfuUfcAfaAfusasc	844
AD-66318	A-132624	GfsasAfuGfuGfuGfUfGfaAfaAfuAfaGfgAfL96	776	A-132625	usCfscUfuAfuUfuUfcacAfcAfcAfuUfcsasa	845
AD-66308	A-132604	AfsusGfuGfuGfuGfAfAfaAfuAfaGfgGfgAfL96	777	A-132605	usUfscCfcUfuAfuUfuucAfcAfcAfcAfususc	846
AD-66327	A-132642	GfsusGfuGfuGfaAfAfAfuAfaGfgGfgAfgUfL96	778	A-132643	asCfsuUfcCfcUfuAfuuuUfcAfcAfcAfcsasu	847
AD-66337	A-132662	GfsusGfuGfaAfaAfuUfAfaGfgGfgAfgUfcAfL96	779	A-132663	usGfsaCfuUfcCfcUfuauUfuUfcAfcAfcsasc	848
AD-66347	A-132682	UfsgsUfgAfaAfaUfAfAfgGfgAfaGfuCfaAfL96	780	A-132683	usUfsgAfcUfuCfcCfuuaUfuUfuCfaCfascsa	849
AD-66269	A-132526	GfsusGfaAfaAfuAfAfAfgGfgAfaAfgUfcAfaAfL96	781	A-132527	usUfsuGfaCfuUfcCfcuuAfuUfuUfcAfcsasc	850
AD-66314	A-132616	AfsasUfaAfgGfgAfAfGfuCfaAfgAfgAfuUfL96	782	A-132617	asAfsuCfuCfuUfgAfcuuCfcCfuUfaUfususu	851
AD-66265	A-132518	GfsgsGfaAfgUfcAfAfGfaGfaUfuAfaAfuAfL96	783	A-132519	usAfsuUfuAfaUfcUfcuuGfaCfuUfcCfcsusu	852
AD-66310	A-132608	UfsasAfaUfgCfuGfAfAfcUfuAfuUfaAfuAfL96	784	A-132609	usAfsuUfaAfuAfaGfuucAfgCfaUfuUfasasu	853

[0831]

[0832] **실시예 6. KNG1 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝**

[0833] *세포 배양 및 트랜스펙션*

[0834] Hep3b를 웰(인비트로겐, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재 카탈로그 번호 13778-150)마다 4.9 ㎕의 Opti-MEM + 0.1 ㎕의 리포펙타민 RNAiMax를 웰마다 5 ㎕의 siRNA 듀플렉스에 384-웰 플레이트 내로 첨가함으로써 트랜스펙션시키고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, $5x10^3$개의 세포를 함유하는 40 ㎕의 DMEM(Hep3b)의 윌리엄 E 배지(PMH)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 이전에 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0835] 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 8회의 6-배 희석에 걸친 10 nM에서 36 fM까지의 최종 듀플렉스 농도 범위의 용량에 걸쳐 행하였다.

[0836] *DYNABEAD mRNA 분리 키트를 사용한 전체 RNA 분리:*

[0837] DYNABEAD(인비트로겐, 카탈로그 번호 61012)를 사용하여 바이오테크(BioTek)-EL406 플랫폼에서 자동화 프로토콜을 사용하여 RNA를 분리하였다. 약술하면, 50 ㎕의 용해/결합 완충제 및 3 ㎕의 자성 비드를 함유하는 25 ㎕의 용해 완충제를 세포가 있는 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 전자기 진탕기에서 인큐베이션시킨 다음, 자성 비드를 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드-결합된 RNA를 150 ㎕의 세척 완충

제 A로 2회 세척하고, 세척 완충제 B로 1회 세척하였다. 그 다음, 비드를 150 ㎕의 용리 완충제로 세척하고, 재-포획하고, 상청액을 제거하였다.

[0838] *ABI 고 성능 cDNA 역전사 키트(어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 카탈로그 번호 4368813)를 사용한 cDNA 합성:*

[0839] 반응마다 1 ㎕의 10X 완충제, 0.4 ㎕의 25X dNTP, 1 ㎕의 10x 랜덤 프라이머, 0.5 ㎕의 역전사효소, 0.5 ㎕의 RNase 억제제 및 6.6 ㎕의 H2O를 함유하는 10 ㎕의 마스터 믹스를 상기 기재된 바와 같이 분리된 RNA에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 혼합하고, 전자기 진탕기에서 실온에서 10분에 이어서 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 플레이트를 81℃에서 8분 동안 인큐베이션시켰다.

[0840] *리얼 타임 PCR:*

[0841] 2 ㎕의 cDNA를 384 웰 플레이트(로슈 카탈로그 번호 04887301001)에서 웰마다 0.5 ㎕의 GAPDH 택맨 프로브(Hs99999905_m1 또는 4352339E), 0.5 ㎕의 F12 프로브(Hs00166821 또는 Mm00491349) 및 5 ㎕의 라이트사이클러 480 프로브 마스터 믹스(로슈 카탈로그 번호 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을 ΔΔCt(RQ) 분석을 사용하여 라이트사이클러480 리얼 타임 PCR 시스템(로슈)을 사용하여 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 4가지 독립적인 트랜스펙션에서 시험하였다.

[0842] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 리얼 타임 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고, 10 nM의 AD-1955로 트랜스펙션된 세포 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행되는 분석으로 정규화시켰다. IC_{50}을 XLFit을 사용하여 4 파라미터 핏트 모델을 사용하여 계산하고, AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 비-표적화 대조군 또는 나이브 세포로 정규화시켰다.

[0843] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:

[0844] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2343);

[0845] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2344).

[0846] 표 17은 표기된 인간 KNG1 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 18은 표기된 인간 KNG1 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 17. Hep3b에서의 KNG1 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10 nM 표준편차	0.1 nM 표준편차
AD-66259	5	30.8	1.4	12.6
AD-66261	14.5	74.9	4.5	37.1
AD-66262	14.4	40.4	12.7	19.8
AD-66263	23.8	87.4	33.9	20.6
AD-66260	42.4	78.7	12.8	20.7
AD-66341	30	88.9	11.8	20.6
AD-66345	79.5	180	9.2	57.7
AD-66328	75.1	74.5	16.8	13.5
AD-66317	30.4	71.5	6.4	19.6
AD-66333	66	90.7	23.5	31.4
AD-66338	74.2	123.7	30.4	35.3
AD-66343	69	86.9	27.3	24
AD-66319	70.9	93.6	10.7	26.8
AD-66346	68.2	184.8	5.5	55.7
AD-66329	73.5	104.6	15.6	15.5
AD-66270	96.1	80.5	51.4	22.4
AD-66279	54.7	75.7	28.6	21.5
AD-66273	141.2	71.9	26.9	12.9
AD-66264	82.6	92.3	43.5	25.1
AD-66342	55.9	91.6	12.4	8.5
AD-66278	77.4	62.2	23.9	17.4
AD-66277	56.5	86	41.7	31.8
AD-66267	56.1	68.7	22.4	15.6

[0847]

AD-66325	40.3	60.8	13.5	19.2
AD-66320	70.4	99.5	16.5	6.2
AD-66336	102.7	94.4	26.6	21.3
AD-66280	71.9	94.8	32.4	19.9
AD-66272	150.9	241.6	43.7	195.8
AD-66275	49.3	100.4	12	40.6
AD-66348	64.8	117.2	17.2	21.5
AD-66340	56.7	85.1	15.7	26.4
AD-66330	61.5	97.1	12.4	24.9
AD-66306	36.1	68.4	8.2	14
AD-66322	59.9	84.4	14.4	28.8
AD-66274	109.6	88.2	48	17.3
AD-66271	130.9	70.1	25.3	20.9
AD-66339	68.4	107.4	29.3	27.7
AD-66276	40.6	85	8.8	31
AD-66281	111.1	89.8	54.8	27.2
AD-66313	57.1	112.6	8.5	35.9
AD-66307	37.2	70.4	10	5.4
AD-66309	42.7	58.8	9.4	11.5
AD-66316	42.2	75.3	10.3	9.9
AD-66321	63.8	106.1	28	32.4
AD-66323	68.7	89	16.3	21.4
AD-66315	41.4	87.5	7.2	10.8
AD-66268	81.1	55	34.2	5.6
AD-66332	59.6	74.6	22.8	22.8
AD-66303	63.3	52.3	9.6	7.1
AD-66334	47.7	72.7	11.9	36.2
AD-66331	51.1	98.1	13.6	33.5
AD-66326	53	58.9	5.7	11.7
AD-66312	76	90.8	16.2	19.8
AD-66304	85.5	54.3	12.4	4.3
AD-66324	49.5	63.4	8.2	4.7
AD-66266	118.3	185.1	21.2	42.8
AD-66311	59	68.6	4.3	15.5
AD-66335	65.8	74.3	9.6	28.2
AD-66344	113.2	110.1	41.2	37.7
AD-66305	62.5	100.6	18.1	32.7
AD-66318	56.5	60.4	12.5	5.2
AD-66308	43.7	65.6	12	12.9
AD-66327	58.5	65.8	11.9	9.2

[0848]

AD-66337	102.8	156.4	41.6	32.7
AD-66347	78.4	105.7	25.9	24.3
AD-66269	66.2	85.1	20.4	15
AD-66314	49.6	98.3	8.9	25.3
AD-66265	109.9	177.7	40.1	57.8
AD-66310	42.1	73.4	7	27.5

[0849]

표 18. Hep3b에서의 KNG1 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	IC_{50} (nM)
AD-66259	0.035
AD-66261	1.02
AD-66262	0.04
AD-66263	0.299
AD-66341	9.181

[0850]

[0851] **실시예 7. 야생형 마우스에서의 생체내 KLKB1, F12 및 KNG1 침묵화**

[0852] 상기 기재된, KLKB1을 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 3가지, 상기 기재된, F12를 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 3가지 및 상기 기재된, KNG1을 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 2가지를 추가의 평가를 위하여 선택하였다. 특히, NM_000892(KLKB1 유전자)의 뉴클레오티드 1661 내지 1682 또는 뉴클레오티드 1905 내지 1926 또는 뉴클레오티드 382 내지 403을 표적으로 하는 추가의 제제(도 7), NM_000505(F12 유전자)의 뉴클레오티드 2017 내지 2040 또는 뉴클레오티드 315 내지 338 또는 뉴클레오티드 438 내지 459를 표적으로 하는 추가의 제제(도 8) 및 NM_001166451(KNG1 유전자)의 뉴클레오티드 301 내지 324 또는 뉴클레오티드 822 내지 845를 표적으로 하는 추가의 제제(도 9)를 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. 이들 추가의 제제의 생체내 효능을 야생형 C57BL/6 마우스로의 단일 피하 용량의 제제의 투여 및 투여 후 7 내지 10일의 mRNA의 수준의 결정에 의해 평가하였다. KLKB1을 표적으로 하는 도 7에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19A에 제공되어 있으며, 도 7에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19B에 제공되어 있다. F12를 표적으로 하는 도 8에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19C에 제공되어 있으며, 도 8에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19D에 제공되어 있다. KNG1을 표적으로 하는 도 9에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19E에 제공되어 있으며, 도 9에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19F에 제공되어 있다.

[0853] 특히, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 KLKB1 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 1에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-66948이 시험되는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

[0854] F12 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 용량 또는 단일의 3 mg/kg 용량, 또는 단일의 1 mg/kg 용량 또는 단일의 10 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 F12 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 2에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-67244가 시험되는 F12 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

[0855] KNG1 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 용량 또는 3 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 KNG1 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 3에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-67344가 시험되는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

[0856]

표 19A. KLKB1을 표적으로 하는 제제의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-65077	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	AAUCCAAAAUAUUCUACAAAA	854	UUUUGUAGAAUAUUUUGGAUUUC	863
AD-66944	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	AAUCCAAAAUAUUCUACAAAA	855	UUUUGUAGAAUAUUUUGGAUUUC	864
AD-66945	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	AAUCCAAAAUAUUCUACAAAA	856	UUUUGUAGAAUAUUUUGGAUUUC	865
AD-65087	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	ACCAAAGUCGCUGAGUACAUA	857	UAUGUACUCAGCGACUUUGGUGU	866
AD-66946	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	ACCAAAGUCGCUGAGUACAUA	858	UAUGUACUCAGCGACUUUGGUGU	867
AD-66947	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	ACCAAAGUCGCUGAGUACAUA	859	UAUGUACUCAGCGACUUUGGUGU	868
AD-65103	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	GUGGUCAUCAAAUAAGUGCUU	860	AAGCACUUAUUUGAUGACCACAU	869
AD-66948	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	GUGGUCAUCAAAUAAGUGCUU	861	AAGCACUUAUUUGAUGACCACAU	870
AD-66949	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	GUGGUCAUCAAAUAAGUGCUU	862	AAGCACUUAUUUGAUGACCACAU	871

표 19B. KLKB1을 표적으로 하는 제제의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-65077	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	AfsasUfcCfaAfaAfUfAfuUfcUfaCfaAfaAfL96	872	usUfsuUfgUfaGfaAfuauUfuUfgGfaUfususc	881
AD-66944	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	asasuccaAfaAfUfAfuucuacaaaaL96	873	usUfsuugUfaGfAfauauUfuUfggauususc	882

공개특허 10-2025-0107273

[0857]

AD-66945	KLKB1	1659	NM_000892.3_1661-1681_s	NM_000892.3_1659-1681_as	asasuccaAfaAfUfAfuucuacaaaaL96	874	UfsUfsuugUfaGfAfauauUfuUfggauususc	883
AD-65087	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	AfscsCfaAfaGfuCfGfCfuGfaGfuAfcAfuAfL96	875	usAfsuGfuAfcUfcAfgcgAfcUfuUfgGfusgsu	884
AD-66946	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	ascscaaaGfuCfGfCfugaguacauaL96	876	usAfsuguAfcUfCfagcgAfcUfuuggusgsu	885
AD-66947	KLKB1	1903	NM_000892.3_1905-1925_s	NM_000892.3_1903-1925_as	ascscaaaGfuCfGfCfugaguacauaL96	877	UfsAfsuguAfcUfCfagcgAfcUfuuggusgsu	886
AD-65103	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	GfsusGfgUfcAfuCfAfAfaUfaAfgUfgCfuUfL96	878	asAfsgCfaCfuUfaUfuugAfuGfaCfcAfcsasu	887
AD-66948	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	gsusggucAfuCfAfAfauaagugcuuL96	879	asAfsgcaCfuUfAfuuugAfuGfaccacsasu	888
AD-66949	KLKB1	380	NM_000892.3_382-402_s	NM_000892.3_380-402_as	gsusggucAfuCfAfAfauaagugcuuL96	880	AfsAfsgcaCfuUfAfuuugAfuGfaccacsasu	889

표 19C. F12를 표적으로 하는 제제의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-66121	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	AACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	890	UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC	898
AD-67244	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	AACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	891	UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC	899
AD-67245	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	AACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	892	UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC	900
AD-66125	F12	316	NM_000505.3_318-338_s	NM_000505.3_316-338_as	AGCCCAAGAAAGUGAAAGACA	893	UGUCUUUCACUUUCUUGGGCUCC	901
AD-67246	F12	2023	NM_000505.3_2025-2045_s	NM_000505.3_2023-2045_as	AAUAAAGUGCUUUGAAAACGU	894	ACGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA	902
AD-67247	F12	2023	NM_000505.3_2025-2045_s	NM_000505.3_2023-2045_as	AAUAAAGUGCUUUGAAAACGU	895	ACGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA	903
AD-67248	F12	438	NM_000029.3_440-460_s	NM_000029.3_438-460_as	CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA	896	UUCAAAGCACUUCUCUUUCUGGC	904
AD-67249	F12	438	NM_000029.3_440-460_s	NM_000029.3_438-460_as	CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA	897	UUCAAAGCACUUCUCUUUCUGGC	905

[0858]

표 19D. F12를 표적으로 하는 제제의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-66121	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	AfsasCfuCfaAfuAfAfAfgUfgCfuUfuGfaAfL96	906	usUfscAfaAfgCfaCfuuuAfuUfgAfgUfususc	914
AD-67244	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaaL96	907	usUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc	915
AD-67245	F12	2018	NM_000505.3_2020-2040_s	NM_000505.3_2018-2040_as	asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaaL96	908	UfsUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc	916
AD-66125	F12	316	NM_000505.3_318-338_s	NM_000505.3_316-338_as	AfsgsCfcCfaAfgAfAfAfgUfgAfaAfgAfcAfL96	909	usGfsuCfuUfuCfaCfuuuCfuUfgGfgCfuscsc	917
AD-67246	F12	2023	NM_000505.3_2025-2045_s	NM_000505.3_2023-2045_as	asasuaaaGfuGfCfUfuugaaaacguL96	910	asCfsguuUfuCfAfaagcAfcUfuuauusgsa	918
AD-67247	F12	2023	NM_000505.3_2025-2045_s	NM_000505.3_2023-2045_as	asasuaaaGfuGfCfUfuugaaaacguL96	911	AfsCfsguuUfuCfAfaagcAfcUfuuauusgsa	919
AD-67248	F12	438	NM_000029.3_440-460_s	NM_000029.3_438-460_as	csasgaaaGfaGfAfAfgugcuuugaaL96	912	usUfscaaAfgCfAfcuucUfcUfuucugsgsc	920
AD-67249	F12	438	NM_000029.3_440-460_s	NM_000029.3_438-460_as	csasgaaaGfaGfAfAfgugcuuugaaL96	913	UfsUfscaaAfgCfAfcuucUfcUfuucugsgsc	921

표 19E. KNG1을 표적으로 하는 제제의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-66259	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_302-324_as	GAGGAAAUUGACUGCAAUGAA	922	UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG	928
AD-67344	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_302-324_as	GAGGAAAUUGACUGCAAUGAA	923	UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG	929
AD-67345	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_302-324_as	GAGGAAAUUGACUGCAAUGAA	924	UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG	930
AD-	KNG1	823	NM_000893.3	NM_000893.3_823-	UACCUACUCAAUUGUGCAAAA	925	UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU	931

공개특허 10-2025-0107273

66262			825-845_s	845_as				
AD-67346	KNG1	823	NM_000893.3_825-845_s	NM_000893.3_823-845_as	UACCUACUCAAUUGUGCAAAA	926	UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU	932
AD-67347	KNG1	823	NM_000893.3_825-845_s	NM_000893.3_823-845_as	UACCUACUCAAUUGUGCAAAA	927	UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU	933

표 19F. KNG1을 표적으로 하는 제제의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	표적	mRNA 상의 안티센스 시작 위치	GenBank 참조 서열에서의 센스 위치	GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치	센스 서열	SEQ ID NO	안티센스 서열	SEQ ID NO
AD-66259	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_30 2-324_as	GfsasGfgAfaAfuUfGfAfcUfgCfaAfuGfaA fL96	934	usUfscAfuUfgCfaGfucaAfuUfuCfcUfcsgsg	940
AD-67344	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_30 2-324_as	gsasggaaAfuUfGfAfcugcaaugaaL96	935	usUfscauUfgCfAfgucaAfuUfuccucsgsg	941
AD-67345	KNG1	302	NM_000893.3_304-324_s	NM_000893.3_30 2-324_as	gsasggaaAfuUfGfAfcugcaaugaaL96	936	UfsUfscauUfgCfAfgucaAfuUfuccucsgsg	942
AD-66262	KNG1	823	NM_000893.3_825-845_s	NM_000893.3_82 3-845_as	UfsasCfcUfaCfuCfaFAfuUfgUfgCfaAfaA fL96	937	usUfsuUfgCfaCfaAfuugAfgUfaGfgUfasasu	943
AD-67346	KNG1	823	NM_000893.3_825-845_s	NM_000893.3_82 3-845_as	usasccuaCfuCfAfAfuugugcaaaaL96	938	usUfsuugCfaCfAfauugAfgUfagguasasu	944
AD-67347	KNG1	823	NM_000893.3_825-845_s	NM_000893.3_82 3-845_as	usasccuaCfuCfAfAfuugugcaaaaL96	939	UfsUfsuugCfaCfAfauugAfgUfagguasasu	945

[0859]

[0860] **실시예 8. ACE-억제제 유도된 혈관 투과성 마우스 모델에서의 생체내 KLKB1, F12 및 KNG1 침묵화**

[0861] 인간 KLKB1, F12 또는 KNG1 mRNA 수준을 감소시키기 위한 상기 기재된 단일 용량의 하위세트의 제제의 생체내 효능을 결정하기 위하여, 야생형 C57BL/6 암컷 마우스에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948(KLKB1 표적화) 또는 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244(F12 표적화) 또는 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344(KNG1 표적화)를 피하 투여하였다. 투여 후 7일에, 혈관 투과성을 유도하기 위하여, 동물에 2.5 mg/kg의 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 캅토프릴을 정맥내 투여하였다. 캅토프릴의 투여 15분 후에, 동물에 30 mg/kg의 에반스 블루 염료를 정맥내 투여하였다. 에반스 블루 염료 투여 15분 후에, 동물을 희생시키고, 혈액, 장 및 간 시료를 수집하였다. 에반스 블루 염료를 추출하고, 혈액 및 장 시료로부터 정량화하고, 표적 mRNA 수준을 간 시료에서 결정하였다.

[0862] KLKB1을 표적으로 하는 제제(AD-66948)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 4에 나타나 있다. F12를 표적으로 하는 제제(AD-AD-67244)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 5에 나타나 있다. KNG1을 표적으로 하는 제제(AD-AD-67344)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 6에 나타나 있다.

[0863] **실시예 9. F12 siRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝**

[0864] F12를 표적으로 하는 추가의 iRNA 제제를 상기 기재된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 20에 나타나 있다. 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 21에 나타나 있다. 표 22는 표기된 추가의 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 20. F12 비변형 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	NM_000505.3에서의 위치	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	NM_000505.3에서의 위치
AD-70653	GACUCCUGGAUAGGCAGCU	946	12-30	AGCUGCCUAUCCAGGAGUC	1130	12-30
AD-70654	UAGGCAGCUGGACCAACGA	947	22-40	UCGUUGGUCCAGCUGCCUA	1131	22-40
AD-70655	ACCAACGGACGGAUGCCAU	948	33-51	AUGGCAUCCGUCCGUUGGU	1132	33-51
AD-70656	AUGCCAUGAGGGCUCUGCU	949	45-63	AGCAGAGCCCUCAUGGCAU	1133	45-63
AD-70657	GCUCUGCUGCUCCUGGGGU	950	56-74	ACCCCAGGAGCAGCAGAGC	1134	56-74
AD-70658	UCCUGGGGUUCCUGCUGGU	951	66-84	ACCAGCAGGAACCCCAGGA	1135	66-84
AD-70659	CUGCUGGUGAGCUUGGAGU	952	77-95	ACUCCAAGCUCACCAGCAG	1136	77-95
AD-70660	CUUGGAGUCAACACUUUCA	953	88-106	UGAAAGUGUUGACUCCAAG	1137	88-106
AD-70661	ACUUUCGAUUCCACCUUGA	954	100-118	UCAAGGUGGAAUCGAAAGU	1138	100-118
AD-70662	CCACCUUGGGAAGCCCCCA	955	110-128	UGGGGGCUUCCCAAGGUGG	1139	110-128
AD-70663	GCCCCCAAGGAGCAUAAGU	956	122-140	ACUUAUGCUCCUUGGGGGC	1140	122-140
AD-70664	CAUAAGUACAAAGCUGAAA	957	134-152	UUUCAGCUUUGUACUUAUG	1141	134-152
AD-70665	AAGCUGAAGAGCACACAGU	958	144-162	ACUGUGUGCUCUUCAGCUU	1142	144-162
AD-70666	ACACAGUCGUUCUCACUGU	959	156-174	ACAGUGAGAACGACUGUGU	1143	156-174
AD-70667	UUCUCACUGUCACCGGGGA	960	165-183	UCCCCGGUGACAGUGAGAA	1144	165-183
AD-70668	ACCGGGGAGCCCUGCCACU	961	176-194	AGUGGCAGGGCUCCCCGGU	1145	176-194
AD-70669	UGCCACUUCCCCUUCCAGU	962	188-206	ACUGGAAGGGGAAGUGGCA	1146	188-206
AD-70670	UUCCAGUACCACCGGCAGA	963	200-218	UCUGCCGGUGGUACUGGAA	1147	200-218
AD-70671	ACCGGCAGCUGUACCACAA	964	210-228	UUGUGGUACAGCUGCCGGU	1148	210-228
AD-70672	UACCACAAAUGUACCCACA	965	221-239	UGUGGGUACAUUUGUGGUA	1149	221-239
AD-70673	UACCCACAAGGGCCGGCCA	966	232-250	UGGCCGGCCCUUGUGGGUA	1150	232-250

[0865]

[0866]

AD-70674	GCCGGCCAGGCCCUCAGCA	967	243-261	UGCUGAGGGCCUGGCCGGC	1151	243-261
AD-70675	CUCAGCCCUGGUGUGCUAA	968	255-273	UUAGCACACCAGGGCUGAG	1152	255-273
AD-70676	UGUGCUACCACCCCCAACU	969	266-284	AGUUGGGGGUGGUAGCACA	1153	266-284
AD-70677	ACCCCCAACUUUGAUCAGA	970	275-293	UCUGAUCAAAGUUGGGGGU	1154	275-293
AD-70678	AUCAGGACCAGCGAUGGGA	971	288-306	UCCCAUCGCUGGUCCUGAU	1155	288-306
AD-70679	AGCGAUGGGGAUACUGUUU	972	297-315	AAACAGUAUCCCCAUCGCU	1156	297-315
AD-70680	UACUGUUUGGAGCCCAAGA	973	308-326	UCUUGGGCUCCAAACAGUA	1157	308-326
AD-70681	CCAAGAAAGUGAAAGACCA	974	321-339	UGGUCUUUCACUUUCUUGG	1158	321-339
AD-70682	AAAGACCACUGCAGCAAAC	975	332-350	GUUUGCUGCAGUGGUCUUU	1159	332-350
AD-70683	UGCAGCAAACACAGCCCCU	976	341-359	AGGGGCUGUGUUUGCUGCA	1160	341-359
AD-70684	AGCCCCUGCCAGAAAGGAA	977	353-371	UUCCUUUCUGGCAGGGGCU	1161	353-371
AD-70685	AGAAAGGAGGGACCUGUGU	978	363-381	ACACAGGUCCCUCCUUUCU	1162	363-381
AD-70686	ACCUGUGUGAACAUGCCAA	979	374-392	UUGGCAUGUUCACACAGGU	1163	374-392
AD-70687	AUGCCAAGCGGCCCCCACU	980	386-404	AGUGGGGGCCGCUUGGCAU	1164	386-404
AD-70688	GCCCCCACUGUCUCUGUCA	981	396-414	UGACAGAGACAGUGGGGGC	1165	396-414
AD-70689	CACCUCACUGGAAACCACU	982	419-437	AGUGGUUUCCAGUGAGGUG	1166	419-437
AD-70690	AACCACUGCCAGAAAGAGA	983	431-449	UCUCUUUCUGGCAGUGGUU	1167	431-449
AD-70691	CAGAAAGAGAAGUGCUUUA	984	440-458	UAAAGCACUUCUCUUUCUG	1168	440-458
AD-70692	UGCUUUGAGCCUCAGCUUA	985	452-470	UAAGCUGAGGCUCAAAGCA	1169	452-470
AD-70693	CAGCUUCUCCCGGUUUUUCA	986	464-482	UGAAAAACCGGAGAAGCUG	1170	464-482
AD-70694	CGGUUUUUCCACAAGAAUA	987	473-491	UAUUCUUGUGGGAAAAACCG	1171	473-491
AD-70695	CAAGAAUGAGAUAUGGUAU	988	484-502	AUACCAUAUCUCAUUCUUG	1172	484-502
AD-70696	UAUGGUAUAGAACUGAGCA	989	495-513	UGCUCAGUUCUAUACCAUA	1173	495-513
AD-70697	UGAGCAAGCAGCUGUGGCA	990	508-526	UGCCACAGCUGCUUGCUCA	1174	508-526
AD-70698	GCUGUGGCCAGAUGCCAGU	991	518-536	ACUGGCAUCUGGCCACAGC	1175	518-536
AD-70699	AUGCCAGUGCAAGGGUCCU	992	529-547	AGGACCCUUGCACUGGCAU	1176	529-547

[0867]

AD-70700	AAGGGUCCUGAUGCCCACU	993	539-557	AGUGGGCAUCAGGACCCUU	1177	539-557
AD-70701	UGCCCACUGCCAGCGGCUA	994	550-568	UAGCCGCUGGCAGUGGGCA	1178	550-568
AD-70702	CGGCUGGCCAGCCAGGCCU	995	563-581	AGGCCUGGCUGGCCAGCCG	1179	563-581
AD-70703	AGCCAGGCCUGCCGCACCA	996	572-590	UGGUGCGGCAGGCCUGGCU	1180	572-590
AD-70704	CGCACCAACCCGUGCCUCA	997	584-602	UGAGGCACGGGUUGGUGCG	1181	584-602
AD-70705	UGCCUCCAUGGGGGUCGCU	998	596-614	AGCGACCCCCAUGGAGGCA	1182	596-614
AD-70706	GGGGUCGCUGCCUAGAGGU	999	606-624	ACCUCUAGGCAGCGACCCC	1183	606-624
AD-70707	CUAGAGGUGGAGGGCCACA	1000	617-635	UGUGGCCCUCCACCUCUAG	1184	617-635
AD-70708	AGGGCCACCGCCUGUGCCA	1001	627-645	UGGCACAGGCGGUGGCCCU	1185	627-645
AD-70709	UGUGCCACUGCCCGGUGGA	1002	639-657	UCCACCGGGCAGUGGCACA	1186	639-657
AD-70710	CGGUGGGCUACACCGGAGA	1003	651-669	UCUCCGGUGUAGCCCACCG	1187	651-669
AD-70711	ACCGGAGCCUUCUGCGACA	1004	662-680	UGUCGCAGAAGGCUCCGGU	1188	662-680
AD-70712	UUCUGCGACGUGGACACCA	1005	671-689	UGGUGUCCACGUCGCAGAA	1189	671-689
AD-70713	GACACCAAGGCAAGCUGCU	1006	683-701	AGCAGCUUGCCUUGGUGUC	1190	683-701
AD-70714	CAAGCUGCUAUGAUGGCCA	1007	693-711	UGGCCAUCAUAGCAGCUUG	1191	693-711
AD-70715	GAUGGCCGCGGGCUCAGCU	1008	704-722	AGCUGAGCCCGCGGCCAUC	1192	704-722
AD-70716	UCAGCUACCGCGGCCUGGA	1009	717-735	UCCAGGCCGCGGUAGCUGA	1193	717-735
AD-70717	CGGCCUGGCCAGGACCACA	1010	727-745	UGUGGUCCUGGCCAGGCCG	1194	727-745
AD-70718	AGGACCACGCUCUCCGGUA	1011	737-755	UACCCGAGAGCGUGGUCCU	1195	737-755
AD-70719	UCGGGUGCGCCCUGUCAGA	1012	749-767	UCUGACAGGGCGCACCCGA	1196	749-767
AD-70720	CUGUCAGCCGUGGGCCUCA	1013	760-778	UGAGGCCCACGGCUGACAG	1197	760-778
AD-70721	UGGGCCUCGGAGGCCACCU	1014	770-788	AGGUGGCCUCCGAGGCCCA	1198	770-788
AD-70722	CCACCUACCGGAACGUGAA	1015	783-801	UUCACGUUCCGGUAGGUGG	1199	783-801
AD-70723	AACGUGACUGCCGAGCAAA	1016	794-812	UUUGCUCCGGCAGUCACGUU	1200	794-812
AD-70724	CGAGCAAGCGCGGAACUGA	1017	805-823	UCAGUUCCGCGCUUGCUCG	1201	805-823
AD-70725	CGGAACUGGGGACUGGGCA	1018	815-833	UGCCCAGUCCCCCAGUUCCG	1202	815-833

[0868]

AD-70726	GACUGGGCGGCCACGCCUU	1019	825-843	AAGGCGUGGCCGCCCAGUC	1203	825-843
AD-70727	ACGCCUUCUGCCGGAACCA	1020	837-855	UGGUUCCGGCAGAAGGCGU	1204	837-855
AD-70728	CGGAACCCGGACAACGACA	1021	848-866	UGUCGUUGUCCGGGUUCCG	1205	848-866
AD-70729	AACGACAUCCGCCCGUGGU	1022	860-878	ACCACGGGCGGAUGUCGUU	1206	860-878
AD-70730	GCCCGUGGUGCUUCGUGCU	1023	870-888	AGCACGAAGCACCACGGGC	1207	870-888
AD-70731	UUCGUGCUGAACCGCGACA	1024	881-899	UGUCGCGGUUCAGCACGAA	1208	881-899
AD-70732	ACCGCGACCGGCUGAGCUA	1025	891-909	UAGCUCAGCCGGUCGCGGU	1209	891-909
AD-70733	CUGAGCUGGGAGUACUGCA	1026	902-920	UGCAGUACUCCCAGCUCAG	1210	902-920
AD-70734	UACUGCGACCUGGCACAGU	1027	914-932	ACUGUGCCAGGUCGCAGUA	1211	914-932
AD-70735	UGGCACAGUGCCAGACCCA	1028	924-942	UGGGUCUGGCACUGUGCCA	1212	924-942
AD-70736	AGACCCCAACCCAGGCGGA	1029	936-954	UCCGCCUGGGUUGGGGUCU	1213	936-954
AD-70737	AGGCGGCGCCUCCGACCCA	1030	948-966	UGGGUCGGAGGCGCCGCCU	1214	948-966
AD-70738	UCCGACCCCGGUGUCCCCU	1031	958-976	AGGGGACACCGGGGUCGGA	1215	958-976
AD-70739	UGUCCCCUAGGCUUCAUGU	1032	969-987	ACAUGAAGCCUAGGGGACA	1216	969-987
AD-70740	UUCAUGUCCCACUCAUGCA	1033	981-999	UGCAUGAGUGGGACAUGAA	1217	981-999
AD-70741	ACUCAUGCCCGCGCAGCCA	1034	991-1009	UGGCUGCGCGGGCAUGAGU	1218	991-1009
AD-70742	CGCAGCCGGCACCGCCGAA	1035	1002-1020	UUCGGCGGUGCCGGCUGCG	1219	1002-1020
AD-70743	ACCGCCGAAGCCUCAGCCA	1036	1012-1030	UGGCUGAGGCUUCGGCGGU	1220	1012-1030
AD-70744	UCAGCCCACGACCCGGACA	1037	1024-1042	UGUCCGGGUCGUGGGCUGA	1221	1024-1042
AD-70745	ACCCGGACCCCGCCUCAGU	1038	1034-1052	ACUGAGGCGGGGUCCGGGU	1222	1034-1052
AD-70562	CCUCAGUCCCAGACCCCGA	1039	1046-1064	UCGGGGUCUGGGACUGAGG	1223	1046-1064
AD-70563	AGACCCCGGGAGCCUUGCA	1040	1056-1074	UGCAAGGCUCCCCGGGGUCU	1224	1056-1074
AD-70564	CCUUGCCGGCGAAGCGGGA	1041	1068-1086	UCCCGCUUCGCCGGCAAGG	1225	1068-1086
AD-70565	AAGCGGGAGCAGCCGCCUU	1042	1079-1097	AAGGCGGCUGCUCCCGCUU	1226	1079-1097
AD-70566	AGCCGCCUUCCCUGACCAA	1043	1089-1107	UUGGUCAGGGAAGGCGGCU	1227	1089-1107
AD-70567	UGACCAGGAACGGCCCACU	1044	1101-1119	AGUGGGCCGUUCCUGGUCA	1228	1101-1119

[0869]

AD-70568	CGGCCCACUGAGCUGCGGA	1045	1111-1129	UCCGCAGCUCAGUGGGCCG	1229	1111-1129
AD-70569	UGCGGGCAGCGGCUCCGCA	1046	1124-1142	UGCGGAGCCGCUGCCCGCA	1230	1124-1142
AD-70570	CGGCUCCGCAAGAGUCUGU	1047	1133-1151	ACAGACUCUUGCGGAGCCG	1231	1133-1151
AD-70571	AGUCUGUCUUCGAUGACCA	1048	1145-1163	UGGUCAUCGAAGACAGACU	1232	1145-1163
AD-70572	CGAUGACCCGCGUCGUUGA	1049	1155-1173	UCAACGACGCGGGUCAUCG	1233	1155-1173
AD-70573	UCGUUGGCGGGCUGGUGGA	1050	1167-1185	UCCACCAGCCCGCCAACGA	1234	1167-1185
AD-70574	UGGUGGCGCUACGCGGGGA	1051	1179-1197	UCCCCCGCGUAGCGCCACCA	1235	1179-1197
AD-70575	UACGCGGGGCGCACCCCUA	1052	1188-1206	UAGGGGUGCGCCCCGCGUA	1236	1188-1206
AD-70576	ACCCCUACAUCGCCCGCGCU	1053	1200-1218	AGCGCGGCGAUGUAGGGGU	1237	1200-1218
AD-70577	GCCGCGCUGUACUGGGGCA	1054	1211-1229	UGCCCCAGUACAGCGCGGC	1238	1211-1229
AD-70578	CUGGGGCCACAGUUUUCUGA	1055	1222-1240	UCAGAAACUGUGGCCCCAG	1239	1222-1240
AD-70579	UUUCUGCGCCGGCAGCCUA	1056	1234-1252	UAGGCUGCCGGCGCAGAAA	1240	1234-1252
AD-70580	CGGCAGCCUCAUCGCCCCA	1057	1243-1261	UGGGGCGAUGAGGCUGCCG	1241	1243-1261
AD-70581	UCGCCCCCCUGCUGGGUGCU	1058	1254-1272	AGCACCCCAGCAGGGGGCGA	1242	1254-1272
AD-70582	UGGGUGCUGACGGCCGCUA	1059	1265-1283	UAGCGGCCGUCAGCACCCA	1243	1265-1283
AD-70583	GCCGCUCACUGCCUGCAGA	1060	1277-1295	UCUGCAGGCAGUGAGCGGC	1244	1277-1295
AD-70584	CUGCAGGACCGGCCCGCAA	1061	1289-1307	UUGCGGGCCGGUCCUGCAG	1245	1289-1307
AD-70585	GGCCCGCACCCGAGGAUCU	1062	1299-1317	AGAUCCUCGGGUGCGGGCC	1246	1299-1317
AD-70586	CGAGGAUCUGACGGUGGUA	1063	1309-1327	UACCACCGUCAGAUCCUCG	1247	1309-1327
AD-70587	GUGGUGCUCGGCCAGGAAA	1064	1322-1340	UUUCCUGGCCGAGCACCAC	1248	1322-1340
AD-70588	GCCAGGAACGCCGUAACCA	1065	1332-1350	UGGUUACGGCGUUUCCUGGC	1249	1332-1350
AD-70589	CGUAACCACAGCUGUGAGA	1066	1343-1361	UCUCACAGCUGUGGUUACG	1250	1343-1361
AD-70590	UGUGAGCCGUGCCAGACGU	1067	1355-1373	ACGUCUGGCACGGCUCACA	1251	1355-1373
AD-70591	UGCCAGACGUUGGCCGUGA	1068	1364-1382	UCACGGCCAACGUCUGGCA	1252	1364-1382
AD-70592	GCCGUGCGCUCCUACCGCU	1069	1376-1394	AGCGGUAGGAGCGCACGGC	1253	1376-1394
AD-70593	UACCGCUUGCACGAGGCCU	1070	1388-1406	AGGCCUCGUGCAAGCGGUA	1254	1388-1406

[0870]

AD-70594	ACGAGGCCUUCUCGCCCGU	1071	1398-1416	ACGGGCGAGAAGGCCUCGU	1255	1398-1416
AD-70595	UCGCCCGUCAGCUACCAGA	1072	1409-1427	UCUGGUAGCUGACGGGCGA	1256	1409-1427
AD-70596	CUACCAGCACGACCUGGCU	1073	1420-1438	AGCCAGGUCGUGCUGGUAG	1257	1420-1438
AD-70597	ACCUGGCUCUGUUGCGCCU	1074	1431-1449	AGGCGCAACAGAGCCAGGU	1258	1431-1449
AD-70598	UUGCGCCUUCAGGAGGAUA	1075	1442-1460	UAUCCUCCUGAAGGCGCAA	1259	1442-1460
AD-70599	GAGGAUGCGGACGGCAGCU	1076	1454-1472	AGCUGCCGUCCGCAUCCUC	1260	1454-1472
AD-70600	ACGGCAGCUGCGCGCUCCU	1077	1464-1482	AGGAGCGCGCAGCUGCCGU	1261	1464-1482
AD-70601	CGCUCCUGUCGCCUUACGU	1078	1476-1494	ACGUAAGGCGACAGGAGCG	1262	1476-1494
AD-70602	CCUUACGUUCAGCCGGUGU	1079	1487-1505	ACACCGGCUGAACGUAAGG	1263	1487-1505
AD-70603	AGCCGGUGUGCCUGCCAAA	1080	1497-1515	UUUGGCAGGCACACCGGCU	1264	1497-1515
AD-70604	UGCCAAGCGGCGCCGCGCA	1081	1509-1527	UGCGCGGCGCCGCUUGGCA	1265	1509-1527
AD-70605	GCGCCGCGCGACCCUCCGA	1082	1518-1536	UCGGAGGGUCGCGCGGCGC	1266	1518-1536
AD-70606	CCCUCCGAGACCACGCUCU	1083	1529-1547	AGAGCGUGGGUCUCGGAGGG	1267	1529-1547
AD-70607	CGCUCUGCCAGGUGGCCGA	1084	1542-1560	UCGGCCACCUGGCAGAGCG	1268	1542-1560
AD-70608	AGGUGGCCGGCUGGGGCCA	1085	1551-1569	UGGCCCCCAGCCGGCCACCU	1269	1551-1569
AD-70609	UGGGGCCACCAGUUCCGAGA	1086	1562-1580	UCUCGAACUGGUGGGCCCCA	1270	1562-1580
AD-70610	UUCGAGGGGGGCGGAGGAAU	1087	1574-1592	AUUCCUCCCGCCCCCCUCGAA	1271	1574-1592
AD-70611	CGGAGGAAUAUGCCAGCUU	1088	1584-1602	AAGCUGGCAUAUUCCUCCG	1272	1584-1602
AD-70612	CAGCUUCCUGCAGGAGGCA	1089	1597-1615	UGCCUCCUGCAGGAAGCUG	1273	1597-1615
AD-70613	AGGAGGCGCAGGUACCGUU	1090	1608-1626	AACGGUACCUGCGCCUCCU	1274	1608-1626
AD-70614	AGGUACCGUUCCUCUCCCU	1091	1617-1635	AGGGAGAGGAACGGUACCU	1275	1617-1635
AD-70615	CUCUCCCUGGAGCGCUGCU	1092	1628-1646	AGCAGCGCUCCAGGGAGAG	1276	1628-1646
AD-70616	CGCUGCUCAGCCCCGGACA	1093	1640-1658	UGUCCGGGGCUGAGCAGCG	1277	1640-1658
AD-70617	CCGGACGUGCACGGAUCCU	1094	1652-1670	AGGAUCCGUGCACGUCCGG	1278	1652-1670
AD-70618	CGGAUCCUCCAUCCUCCCA	1095	1663-1681	UGGGAGGAUGGAGGAUCCG	1279	1663-1681
AD-70619	CAUCCUCCCCGGCAUGCUA	1096	1672-1690	UAGCAUGCCGGGGAGGAUG	1280	1672-1690

[0871]

AD-70620	CAUGCUCUGCGCAGGGUUA	1097	1684-1702	UAACCCUGCGCAGAGCAUG	1281	1684-1702
AD-70621	AGGGUUCCUCGAGGGCGGA	1098	1696-1714	UCCGCCCUCGAGGAACCCU	1282	1696-1714
AD-70622	GAGGGCGGCACCGAUGCGU	1099	1706-1724	ACGCAUCGGUGCCGCCCUC	1283	1706-1724
AD-70623	GAUGCGUGCCAGGGUGAUU	1100	1718-1736	AAUCACCCUGGCACGCAUC	1284	1718-1736
AD-70624	AGGGUGAUUCCGGAGGCCA	1101	1728-1746	UGGCCUCCGGAAUCACCCU	1285	1728-1746
AD-70625	CGGAGGCCCGCUGGUGUGU	1102	1738-1756	ACACACCAGCGGGCCUCCG	1286	1738-1756
AD-70626	GGUGUGUGAGGACCAAGCU	1103	1750-1768	AGCUUGGUCCUCACACACC	1287	1750-1768
AD-70627	CCAAGCUGCAGAGCGCCGA	1104	1762-1780	UCGGCGCUCUGCAGCUUGG	1288	1762-1780
AD-70628	AGAGCGCCGGCUCACCCUA	1105	1771-1789	UAGGGUGAGCCCGGCGCUCU	1289	1771-1789
AD-70629	UCACCCUGCAAGGCAUCAU	1106	1782-1800	AUGAUGCCUUGCAGGGUGA	1290	1782-1800
AD-70630	GGCAUCAUCAGCUGGGGAU	1107	1793-1811	AUCCCCAGCUGAUGAUGCC	1291	1793-1811
AD-70631	CUGGGGAUCGGGCUGUGGU	1108	1804-1822	ACCACAGCCCGAUCCCCAG	1292	1804-1822
AD-70632	UGUGGUGACCGCAACAAGA	1109	1817-1835	UCUUGUUGCGGUCACCACA	1293	1817-1835
AD-70633	CAACAAGCCAGGCGUCUAA	1110	1828-1846	UUAGACGCCUGGCUUGUUG	1294	1828-1846
AD-70634	AGGCGUCUACACCGAUGUA	1111	1837-1855	UACAUCGGUGUAGACGCCU	1295	1837-1855
AD-70635	GAUGUGGCCUACUACCUGA	1112	1850-1868	UCAGGUAGUAGGCCACAUC	1296	1850-1868
AD-70636	UACUACCUGGCCUGGAUCA	1113	1859-1877	UGAUCCAGGCCAGGUAGUA	1297	1859-1877
AD-70637	CUGGAUCCGGGAGCACACA	1114	1870-1888	UGUGUGCUCCCGGAUCCAG	1298	1870-1888
AD-70638	AGCACACCGUUUCCUGAUU	1115	1881-1899	AAUCAGGAAACGGUGUGCU	1299	1881-1899
AD-70639	UCCUGAUUGCUCAGGGACU	1116	1892-1910	AGUCCCUGAGCAAUCAGGA	1300	1892-1910
AD-70640	CAGGGACUCAUCUUUCCCU	1117	1903-1921	AGGGAAAGAUGAGUCCCUG	1301	1903-1921
AD-70641	UUUCCCUCCUUGGUGAUUA	1118	1915-1933	UAAUCACCCAAGGAGGGAAA	1302	1915-1933
AD-70642	UGGUGAUUCCGCAGUGAGA	1119	1925-1943	UCUCACUGCGGAAUCACCA	1303	1925-1943
AD-70643	AGUGAGAGAGUGGCUGGGA	1120	1937-1955	UCCCAGCCACUCUCUCACU	1304	1937-1955
AD-70644	GCUGGGGCAUGGAAGGCAA	1121	1949-1967	UUGCCUUCCAUGCCCCAGC	1305	1949-1967
AD-70645	UGGAAGGCAAGAUUGUGUA	1122	1958-1976	UACACAAUCUUGCCUUCCA	1306	1958-1976

[0872]

AD-70646	UUGUGUCCCAUUCCCCCAA	1123	1970-1988	UUGGGGGAAUGGGACACAA	1307	1970-1988
AD-70647	UCCCCCAGUGCGGCCAGCU	1124	1981-1999	AGCUGGCCGCACUGGGGGA	1308	1981-1999
AD-70648	GCCAGCUCCGCGCCAGGAU	1125	1993-2011	AUCCUGGCGCGGAGCUGGC	1309	1993-2011
AD-70649	GCCAGGAUGGCGCAGGAAA	1126	2004-2022	UUUCCUGCGCCAUCCUGGC	1310	2004-2022
AD-70650	GCAGGAACUCAAUAAAGUA	1127	2015-2033	UACUUUAUUGAGUUCCUGC	1311	2015-2033
AD-70651	AAUAAAGUGCUUUGAAAAU	1128	2025-2043	AUUUUCAAAGCACUUUAUU	1312	2025-2043
AD-70652	UUGAAAAUGCUGAGAAAAA	1129	2036-2054	UUUUUCUCAGCAUUUUCAA	1313	2036-2054

표 21. F12 변형된 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	mRNA 표적 서열	SEQ ID NO
AD-70653	GACUCCUGGAUAGGCAGCUdTdT	1314	AGCUGCCUAUCCAGGAGUCdTdT	1498	GACUCCUGGAUAGGCAGCU	1682
AD-70654	UAGGCAGCUGGACCAACGAdTdT	1315	UCGUUGGUCCAGCUGCCUAdTdT	1499	UAGGCAGCUGGACCAACGG	1683
AD-70655	ACCAACGGACGGAUGCCAUdTdT	1316	AUGGCAUCCGUCCGUUGGUdTdT	1500	ACCAACGGACGGAUGCCAU	1684
AD-70656	AUGCCAUGAGGGCUCUGCUdTdT	1317	AGCAGAGCCCUCAUGGCAUdTdT	1501	AUGCCAUGAGGGCUCUGCU	1685
AD-70657	GCUCUGCUGCUCCUGGGGUdTdT	1318	ACCCCAGGAGCAGCAGAGCdTdT	1502	GCUCUGCUGCUCCUGGGGU	1686
AD-70658	UCCUGGGGUUCCUGCUGGUdTdT	1319	ACCAGCAGGAACCCCAGGAdTdT	1503	UCCUGGGGUUCCUGCUGGU	1687
AD-70659	CUGCUGGUGAGCUUGGAGUdTdT	1320	ACUCCAAGCUCACCAGCAGdTdT	1504	CUGCUGGUGAGCUUGGAGU	1688
AD-70660	CUUGGAGUCAACACUUUCAdTdT	1321	UGAAAGUGUUGACUCCAAGdTdT	1505	CUUGGAGUCAACACUUUCG	1689
AD-70661	ACUUUCGAUUCCACCUUGAdTdT	1322	UCAAGGUGGAAUCGAAAGUdTdT	1506	ACUUUCGAUUCCACCUUGG	1690
AD-70662	CCACCUUGGGAAGCCCCCAdTdT	1323	UGGGGGCUUCCCAAGGUGGdTdT	1507	CCACCUUGGGAAGCCCCCA	1691
AD-70663	GCCCCCAAGGAGCAUAAGUdTdT	1324	ACUUAUGCUCCUUGGGGGCdTdT	1508	GCCCCCAAGGAGCAUAAGU	1692
AD-70664	CAUAAGUACAAAGCUGAAAdTdT	1325	UUUCAGCUUUGUACUUAUGdTdT	1509	CAUAAGUACAAAGCUGAAG	1693
AD-70665	AAGCUGAAGAGCACACAGUdTdT	1326	ACUGUGUGCUCUUCAGCUUdTdT	1510	AAGCUGAAGAGCACACAGU	1694
AD-70666	ACACAGUCGUUCUCACUGUdTdT	1327	ACAGUGAGAACGACUGUGUdTdT	1511	ACACAGUCGUUCUCACUGU	1695
AD-70667	UUCUCACUGUCACCGGGGAdTdT	1328	UCCCCGGUGACAGUGAGAAdTdT	1512	UUCUCACUGUCACCGGGGA	1696

[0873]

AD-70668	ACCGGGGAGCCCUGCCACUdTdT	1329	AGUGGCAGGGCUCCCCGGUdTdT	1513	ACCGGGGAGCCCUGCCACU	1697
AD-70669	UGCCACUUCCCCUUCCAGUdTdT	1330	ACUGGAAGGGGAAGUGGCAdTdT	1514	UGCCACUUCCCCUUCCAGU	1698
AD-70670	UUCCAGUACCACCGGCAGAdTdT	1331	UCUGCCGGUGGUACUGGAAdTdT	1515	UUCCAGUACCACCGGCAGC	1699
AD-70671	ACCGGCAGCUGUACCACAAdTdT	1332	UUGUGGUACAGCUGCCGGUdTdT	1516	ACCGGCAGCUGUACCACAA	1700
AD-70672	UACCACAAAUGUACCCACAdTdT	1333	UGUGGGUACAUUUGUGGUAdTdT	1517	UACCACAAAUGUACCCACA	1701
AD-70673	UACCCACAAGGGCCGGCCAdTdT	1334	UGGCCGGCCCUUGUGGGUAdTdT	1518	UACCCACAAGGGCCGGCCA	1702
AD-70674	GCCGGCCAGGCCCUCAGCAdTdT	1335	UGCUGAGGGCCUGGCCGGCdTdT	1519	GCCGGCCAGGCCCUCAGCC	1703
AD-70675	CUCAGCCCUGGUGUGCUAAdTdT	1336	UUAGCACACCAGGGCUGAGdTdT	1520	CUCAGCCCUGGUGUGCUAC	1704
AD-70676	UGUGCUACCACCCCCAACUdTdT	1337	AGUUGGGGGUGGUAGCACAdTdT	1521	UGUGCUACCACCCCCAACU	1705
AD-70677	ACCCCCCAACUUUGAUCAGAdTdT	1338	UCUGAUCAAAGUUGGGGGUdTdT	1522	ACCCCCCAACUUUGAUCAGG	1706
AD-70678	AUCAGGACCAGCGAUGGGAdTdT	1339	UCCCAUCGCUGGUCCUGAUdTdT	1523	AUCAGGACCAGCGAUGGGG	1707
AD-70679	AGCGAUGGGGAUACUGUUUUdTdT	1340	AAACAGUAUCCCCCAUCGCUdTdT	1524	AGCGAUGGGGAUACUGUUU	1708
AD-70680	UACUGUUUUGGAGCCCAAGAdTdT	1341	UCUUGGGCUCCAAACAGUAdTdT	1525	UACUGUUUUGGAGCCCAAGA	1709
AD-70681	CCAAGAAAGUGAAAGACCAdTdT	1342	UGGUCUUUUCACUUUCUUGGdTdT	1526	CCAAGAAAGUGAAAGACCA	1710
AD-70682	AAAGACCACUGCAGCAAACdTdT	1343	GUUUGCUGCAGUGGUCUUUdTdT	1527	AAAGACCACUGCAGCAAAC	1711
AD-70683	UGCAGCAAACACAGCCCCUdTdT	1344	AGGGGCUGUGUUUGCUGCAdTdT	1528	UGCAGCAAACACAGCCCCU	1712
AD-70684	AGCCCCCUGCCAGAAAGGAAdTdT	1345	UUCCUUUCUGGCAGGGGCUdTdT	1529	AGCCCCUGCCAGAAAGGAG	1713
AD-70685	AGAAAGGAGAGGGACCUGUGUdTdT	1346	ACACAGGUCCCUCCUUUCUdTdT	1530	AGAAAGGAGAGGGACCUGUGU	1714
AD-70686	ACCUGUGUGAACAUGCCCAAdTdT	1347	UUGGCAUGUUCACACAGGUdTdT	1531	ACCUGUGUGAACAUGCCAA	1715
AD-70687	AUGCCAAGCGGCCCCCACUdTdT	1348	AGUGGGGGCCGCUUGGCAUdTdT	1532	AUGCCAAGCGGCCCCCACU	1716
AD-70688	GCCCCCCACUGUCUCUGUCAdTdT	1349	UGACAGAGACAGUGGGGGCdTdT	1533	GCCCCCCACUGUCUCUGUCC	1717
AD-70689	CACCUCACUGGAAACCACUdTdT	1350	AGUGGUUUUCCAGUGAGGUGdTdT	1534	CACCUCACUGGAAACCACU	1718
AD-70690	AACCACUGCCAGAAAGAGAdTdT	1351	UCUCUUUCUGGCAGUGGUUdTdT	1535	AACCACUGCCAGAAAGAGA	1719
AD-70691	CAGAAAGAGAAGUGCUUUAdTdT	1352	UAAAGCACUUUCUCUUUCUGdTdT	1536	CAGAAAGAGAAGUGCUUUG	1720
AD-70692	UGCUUUGAGCCUCAGCUUAdTdT	1353	UAAGCUGAGGCUCAAAGCAdTdT	1537	UGCUUUGAGCCUCAGCUUC	1721
AD-70693	CAGCUUCUCCGGUUUUUUCAdTdT	1354	UGAAAAACCGGAGAAGCUGdTdT	1538	CAGCUUCUCCGGUUUUUCC	1722

[0874]

AD-70694	CGGUUUUUCCACAAGAAUAdTdT	1355	UAUUCUUGUGGGAAAAACCGdTdT	1539	CGGUUUUUCCACAAGAAUG	1723
AD-70695	CAAGAAUGAGAUAUGGUAUdTdT	1356	AUACCAUAUCUCAUUCUUGdTdT	1540	CAAGAAUGAGAUAUGGUAU	1724
AD-70696	UAUGGUAUAGAACUGAGCAdTdT	1357	UGCUCAGUUCUAUACCAUAdTdT	1541	UAUGGUAUAGAACUGAGCA	1725
AD-70697	UGAGCAAGCAGCUGUGGGCAdTdT	1358	UGCCACAGCUGCUUGCUCAdTdT	1542	UGAGCAAGCAGCUGUGGCC	1726
AD-70698	GCUGUGGCCAGAUGCCAGUdTdT	1359	ACUGGCAUCUGGCCACAGCdTdT	1543	GCUGUGGCCAGAUGCCAGU	1727
AD-70699	AUGCCAGUGCAAGGGUCCUdTdT	1360	AGGACCCUUGCACUGGCAUdTdT	1544	AUGCCAGUGCAAGGGUCCU	1728
AD-70700	AAGGGUCCUGAUGCCCACUdTdT	1361	AGUGGGCAUCAGGACCCUUdTdT	1545	AAGGGUCCUGAUGCCCACU	1729
AD-70701	UGCCCACUGCCAGCGGCUAdTdT	1362	UAGCCGCUGGCAGUGGGCAdTdT	1546	UGCCCACUGCCAGCGGCUG	1730
AD-70702	CGGCUGGCCAGCCAGGCCUdTdT	1363	AGGCCUGGCUGGCCAGCCGdTdT	1547	CGGCUGGCCAGCCAGGCCU	1731
AD-70703	AGCCAGGCCUGCCGCACCAdTdT	1364	UGGUGCGGCAGGCCUGGCUdTdT	1548	AGCCAGGCCUGCCGCACCA	1732
AD-70704	CGCACCAACCCGUGCCUCAdTdT	1365	UGAGGCACGGGUUGGUGCGdTdT	1549	CGCACCAACCCGUGCCUCC	1733
AD-70705	UGCCUCCAUGGGGGUCGCUdTdT	1366	AGCGACCCCCAUGGAGGCAdTdT	1550	UGCCUCCAUGGGGGUCGCU	1734
AD-70706	GGGGUCGCUGCCUAGAGGUdTdT	1367	ACCUCUAGGCAGCGACCCCdTdT	1551	GGGGUCGCUGCCUAGAGGU	1735
AD-70707	CUAGAGGUGGAGGGCCACAdTdT	1368	UGUGGCCCCUCCACCUCUAGdTdT	1552	CUAGAGGUGGAGGGCCACC	1736
AD-70708	AGGGCCACCGCGCCUGUGCCAdTdT	1369	UGGCACAGGCGGUGGCCCUdTdT	1553	AGGGCCACCGCGCCUGUGCCA	1737
AD-70709	UGUGCCACUGCCCGGUGGAdTdT	1370	UCCACCGGGCACAGUGGCACAdTdT	1554	UGUGCCACUGCCCGGUGGG	1738
AD-70710	CGGUGGGCUACACCGGAGAdTdT	1371	UCUCCGGUGUAGCCCACCGdTdT	1555	CGGUGGGCUACACCGGAGC	1739
AD-70711	ACCGGAGCCUUCUGCGACAdTdT	1372	UGUCGCAGAAGGCUCCGGUdTdT	1556	ACCGGAGCCUUCUGCGACG	1740
AD-70712	UUCUGCGACGUGGACACCAdTdT	1373	UGGUGUCCACGUCGCAGAAdTdT	1557	UUCUGCGACGUGGACACCA	1741
AD-70713	GACACCAAGGCAAGCUGCUdTdT	1374	AGCAGCUUGCCUUGGUGUCdTdT	1558	GACACCAAGGCAAGCUGCU	1742
AD-70714	CAAGCUGCUAUGAUGGCCAdTdT	1375	UGGCCAUCAUAGCAGCUUGdTdT	1559	CAAGCUGCUAUGAUGGCCG	1743
AD-70715	GAUGGCCGCGGGCUCAGCUdTdT	1376	AGCUGAGCCCGCGGCCAUCdTdT	1560	GAUGGCCGCGGGCUCAGCU	1744
AD-70716	UCAGCUACCGCGGCCUGGAdTdT	1377	UCCAGGCCGCGGUAGCUGAdTdT	1561	UCAGCUACCGCGGCCUGGC	1745
AD-70717	CGGCCUGGCCAGGACCACAdTdT	1378	UGUGGUCCUGGCCAGGCCGdTdT	1562	CGGCCUGGCCAGGACCACG	1746
AD-70718	AGGACCACGCUCUCGGGUAdTdT	1379	UACCCGAGAGCGUGGUCCUdTdT	1563	AGGACCACGCUCUCGGGUG	1747
AD-70719	UCGGGUGCGCCCUGUCAGAdTdT	1380	UCUGACAGGGCGCACCCGAdTdT	1564	UCGGGUGCGCCCUGUCAGC	1748

[0875]

AD-70720	CUGUCAGCCGUGGGCCUCAdTdT	1381	UGAGGCCCACGGCUGACAGdTdT	1565	CUGUCAGCCGUGGGCCUCG	1749
AD-70721	UGGGCCUCGGAGGCCACCUdTdT	1382	AGGUGGCCUCCGAGGCCCAdTdT	1566	UGGGCCUCGGAGGCCACCU	1750
AD-70722	CCACCUACCGGAACGUGAAdTdT	1383	UUCACGUUCCGGUAGGUGGdTdT	1567	CCACCUACCGGAACGUGAC	1751
AD-70723	AACGUGACUGCCGAGCAAAdTdT	1384	UUUGCUCGGCAGUCACGUUdTdT	1568	AACGUGACUGCCGAGCAAG	1752
AD-70724	CGAGCAAGCGCGGAACUGAdTdT	1385	UCAGUUCCGCGCUUGCUCGdTdT	1569	CGAGCAAGCGCGGAACUGG	1753
AD-70725	CGGAACUGGGGACUGGGCAdTdT	1386	UGCCCAGUCCCCCAGUUCCGdTdT	1570	CGGAACUGGGGACUGGGCG	1754
AD-70726	GACUGGGGCGGCCACGCCUUdTdT	1387	AAGGCGUGGCCGCCCCAGUCdTdT	1571	GACUGGGGCGGCCACGCCUU	1755
AD-70727	ACGCCUUCUGCCGGAACCAdTdT	1388	UGGUUCCGGCAGAAGGCGUdTdT	1572	ACGCCUUCUGCCGGAACCC	1756
AD-70728	CGGAACCCGGACAACGACAdTdT	1389	UGUCGUUGUCCGGGUUCCGdTdT	1573	CGGAACCCGGACAACGACA	1757
AD-70729	AACGACAUCCGCCCGUGGUdTdT	1390	ACCACGGGCGGAUGUCGUUdTdT	1574	AACGACAUCCGCCCGUGGU	1758
AD-70730	GCCCGUGGUGCUUCGUGCUdTdT	1391	AGCACGAAGCACCACGGGCdTdT	1575	GCCCGUGGUGCUUCGUGCU	1759
AD-70731	UUCGUGCUGAACCGCGACAdTdT	1392	UGUCGCGGUUCAGCACGAAdTdT	1576	UUCGUGCUGAACCGCGACC	1760
AD-70732	ACCGCGACCGGCUGAGCUAdTdT	1393	UAGCUCAGCCGGUCGCGGUdTdT	1577	ACCGCGACCGGCUGAGCUG	1761
AD-70733	CUGAGCUGGGAGUACUGCAdTdT	1394	UGCAGUACUCCCAGCUCAGdTdT	1578	CUGAGCUGGGAGUACUGCG	1762
AD-70734	UACUGCGACCUGGCACAGUdTdT	1395	ACUGUGCCAGGUCGCAGUAdTdT	1579	UACUGCGACCUGGCACAGU	1763
AD-70735	UGGCACAGUGCCAGACCCAdTdT	1396	UGGGUCUGGCACUGUGCCAdTdT	1580	UGGCACAGUGCCAGACCCC	1764
AD-70736	AGACCCCAACCCAGGCGGAdTdT	1397	UCCGCCUGGGUUGGGGUCUdTdT	1581	AGACCCCAACCCAGGCGGC	1765
AD-70737	AGGCGGCGCCUCCGACCCAdTdT	1398	UGGGUCGGAGGCGCCGCCUdTdT	1582	AGGCGGCGCCUCCGACCCC	1766
AD-70738	UCCGACCCCGGUGUCCCCUdTdT	1399	AGGGGACACCGGGGUCGGAdTdT	1583	UCCGACCCCGGUGUCCCCU	1767
AD-70739	UGUCCCCUAGGCUUCAUGUdTdT	1400	ACAUGAAGCCUAGGGGACAdTdT	1584	UGUCCCCUAGGCUUCAUGU	1768
AD-70740	UUCAUGUCCCACUCAUGCAdTdT	1401	UGCAUGAGUGGGGACAUGAAdTdT	1585	UUCAUGUCCCACUCAUGCC	1769
AD-70741	ACUCAUGCCCGCGCAGCCAdTdT	1402	UGGCUGCGCGGGCAUGAGUdTdT	1586	ACUCAUGCCCGCGCAGCCG	1770
AD-70742	CGCAGCCGGCACCGCCGAAdTdT	1403	UUCGGCGGUGCCGGCUGCGdTdT	1587	CGCAGCCGGCACCGCCGAA	1771
AD-70743	ACCGCCGAAGCCUCAGCCAdTdT	1404	UGGCUGAGGCUUCGGCGGUdTdT	1588	ACCGCCGAAGCCUCAGCCC	1772
AD-70744	UCAGCCCACGACCCGGACAdTdT	1405	UGUCCGGGUCGUGGGCUGAdTdT	1589	UCAGCCCACGACCCGGACC	1773
AD-70745	ACCCGGACCCCGCCUCAGUdTdT	1406	ACUGAGGCGGGGGUCCGGGUdTdT	1590	ACCCGGACCCCGCCUCAGU	1774

[0876]

AD-70562	CCUCAGUCCCAGACCCCGAdTdT	1407	UCGGGGUCUGGGACUGAGGdTdT	1591	CCUCAGUCCCAGACCCCGG	1775
AD-70563	AGACCCCGGGAGCCUUGCAdTdT	1408	UGCAAGGCUCCCGGGGUCUdTdT	1592	AGACCCCGGGAGCCUUGCC	1776
AD-70564	CCUUGCCGGCGAAGCGGGAdTdT	1409	UCCCGCUUCGCCGGCAAGGdTdT	1593	CCUUGCCGGCGAAGCGGGA	1777
AD-70565	AAGCGGGAGCAGCCGCCUUdTdT	1410	AAGGCGGCUGCUCCCGCUUdTdT	1594	AAGCGGGAGCAGCCGCCUU	1778
AD-70566	AGCCGCCUUCCCUGACCAAdTdT	1411	UUGGUCAGGGAAGGCGGCUdTdT	1595	AGCCGCCUUCCCUGACCAG	1779
AD-70567	UGACCAGGAACGGCCCACUdTdT	1412	AGUGGGCCGUUCCUGGUCAdTdT	1596	UGACCAGGAACGGCCCACU	1780
AD-70568	CGGCCCACUGAGCUGCGGAdTdT	1413	UCCCGCAGCUCAGUGGGCCGdTdT	1597	CGGCCCACUGAGCUGCGGG	1781
AD-70569	UGCGGGCAGCGGCUCCGCAdTdT	1414	UGCGGAGCCGCUGCCCGCAdTdT	1598	UGCGGGCAGCGGCUCCGCA	1782
AD-70570	CGGCUCCGCAAGAGUCUGUdTdT	1415	ACAGACUCUUGCGGAGCCGdTdT	1599	CGGCUCCGCAAGAGUCUGU	1783
AD-70571	AGUCUGUCUUCGAUGACCAdTdT	1416	UGGUCAUCGAAGACAGACUdTdT	1600	AGUCUGUCUUCGAUGACCC	1784
AD-70572	CGAUGACCCGCGUCGUUGAdTdT	1417	UCAACGACGCGGGUCAUCGdTdT	1601	CGAUGACCCGCGUCGUUGG	1785
AD-70573	UCGUUGGCGGGCUGGUGGAdTdT	1418	UCCACCAGCCCCGCCAACGAdTdT	1602	UCGUUGGCGGGCUGGUGGC	1786
AD-70574	UGGUGGCGCUACGCGGGGAdTdT	1419	UCCCCGCGUAGCGCCACCAdTdT	1603	UGGUGGCGCUACGCGGGGC	1787
AD-70575	UACGCGGGGCGCACCCCUAdTdT	1420	UAGGGGUGCGCCCCGCGUAdTdT	1604	UACGCGGGGCGCACCCCUA	1788
AD-70576	ACCCCUACAUCGCCGCGCUdTdT	1421	AGCGCGGCGAUGUAGGGGUdTdT	1605	ACCCCUACAUCGCCGCGCU	1789
AD-70577	GCCGCGCUGUACUGGGGCAdTdT	1422	UGCCCCAGUACAGCGCGGCdTdT	1606	GCCGCGCUGUACUGGGGCC	1790
AD-70578	CUGGGGCCACAGUUUUCUGAdTdT	1423	UCAGAAACUGUGGGCCCCAGdTdT	1607	CUGGGGCCACAGUUUUCUGC	1791
AD-70579	UUUCUGCGCCGGCAGCCUAdTdT	1424	UAGGCUGCCGGCGCAGAAAdTdT	1608	UUUCUGCGCCGGCAGCCUC	1792
AD-70580	CGGCAGCCUCAUCGCCCCAdTdT	1425	UGGGGCGAUGAGGCUGCCGdTdT	1609	CGGCAGCCUCAUCGCCCCC	1793
AD-70581	UCGCCCCCUGCUGGGUGCUdTdT	1426	AGCACCCCAGCAGGGGGCGAdTdT	1610	UCGCCCCCUGCUGGGUGCU	1794
AD-70582	UGGGUGCUGACGGCCGCUAdTdT	1427	UAGCGGCCGUCAGCACCCAdTdT	1611	UGGGUGCUGACGGCCGCUC	1795
AD-70583	GCCGCUCACUGCCUGCAGAdTdT	1428	UCUGCAGGCAGUGAGCGGCdTdT	1612	GCCGCUCACUGCCUGCAGG	1796
AD-70584	CUGCAGGACCGGCCCGCAAdTdT	1429	UUGCGGGCCGGUCCUGCAGdTdT	1613	CUGCAGGACCGGCCCGCAC	1797
AD-70585	GGCCCGCACCCGAGGAUCUdTdT	1430	AGAUCCUCGGGUGCGGGCCdTdT	1614	GGCCCGCACCCGAGGAUCU	1798
AD-70586	CGAGGAUCUGACGGUGGUAdTdT	1431	UACCACCGUCAGAUCCUCGdTdT	1615	CGAGGAUCUGACGGUGGUG	1799
AD-70587	GUGGUGCUCGGCCAGGAAAdTdT	1432	UUUCCUGGCCGAGCACCACdTdT	1616	GUGGUGCUCGGCCAGGAAC	1800

[0877]

AD-70588	GCCAGGAACGCCGUAACCAdTdT	1433	UGGUUACGGCGUUCCUGGCdTdT	1617	GCCAGGAACGCCGUAACCA	1801
AD-70589	CGUAACCACACAGCUGUGAGAdTdT	1434	UCUCACAGCUGUGGUUACGdTdT	1618	CGUAACCACAGCUGUGAGC	1802
AD-70590	UGUGAGCCGUGCCAGACGUdTdT	1435	ACGUCUGGCACGGCUCACAdTdT	1619	UGUGAGCCGUGCCAGACGU	1803
AD-70591	UGCCAGACGUUGGCCGUGAdTdT	1436	UCACGGCCAACGUCUGGCAdTdT	1620	UGCCAGACGUUGGCCGUGC	1804
AD-70592	GCCGUGCGCUCCUACCGCUdTdT	1437	AGCGGUAGGAGCGCACGGCdTdT	1621	GCCGUGCGCUCCUACCGCU	1805
AD-70593	UACCGCUUGCACGAGGCCUdTdT	1438	AGGCCUCGUGCAAGCGGUAdTdT	1622	UACCGCUUGCACGAGGCCU	1806
AD-70594	ACGAGGCCUUCUCGCCCGUdTdT	1439	ACGGGCGAGAAGGCCUCGUdTdT	1623	ACGAGGCCUUCUCGCCCGU	1807
AD-70595	UCGCCCGUCAGCUACCAGAdTdT	1440	UCUGGUAGCUGACGGGCGAdTdT	1624	UCGCCCGUCAGCUACCAGC	1808
AD-70596	CUACCAGCACGACCUGGCUdTdT	1441	AGCCAGGUCGUGCUGGUAGdTdT	1625	CUACCAGCACGACCUGGCU	1809
AD-70597	ACCUGGCUCUGUUGCGCCUdTdT	1442	AGGCGCAACAGAGGCCAGGUdTdT	1626	ACCUGGCUCUGUUGCGCCU	1810
AD-70598	UUGCGCCUUCAGGAGGAUAdTdT	1443	UAUCCUCCUGAAGGCGCAAdTdT	1627	UUGCGCCUUCAGGAGGAUG	1811
AD-70599	GAGGAUGCGGACGGCAGCUdTdT	1444	AGCUGCCGUCCGCAUCCUCdTdT	1628	GAGGAUGCGGACGGCAGCU	1812
AD-70600	ACGGCAGCUGCGCGCUCCUdTdT	1445	AGGAGCGCGCAGCUGCCGUdTdT	1629	ACGGCAGCUGCGCGCUCCU	1813
AD-70601	CGCUCCUGUCGCCUUACGUdTdT	1446	ACGUAAGGCGACAGGAGCGdTdT	1630	CGCUCCUGUCGCCUUACGU	1814
AD-70602	CCUUACGUUCAGCCGGUGUdTdT	1447	ACACCGGCUGAACGUAAGGdTdT	1631	CCUUACGUUCAGCCGGUGU	1815
AD-70603	AGCCGGUGUGCCUGCCAAAdTdT	1448	UUUGGCAGGCACACCGGCUdTdT	1632	AGCCGGUGUGCCUGCCAAG	1816
AD-70604	UGCCAAGCGGCGCCGCGCAdTdT	1449	UGCGCGGCGCCGCUUGGCAdTdT	1633	UGCCAAGCGGCGCCGCGCG	1817
AD-70605	GCGCCGCGCGACCCCUCCGAdTdT	1450	UCGGAGGGUCGCGCGGCGCdTdT	1634	GCGCCGCGCGACCCUCCGA	1818
AD-70606	CCCUCCGAGACCACGCUCUdTdT	1451	AGAGCGUGGUCUCGGAGGGdTdT	1635	CCCUCCGAGACCACGCUCU	1819
AD-70607	CGCUCUGCCAGGUGGCCGAdTdT	1452	UCGGCCACCUGGCAGAGCGdTdT	1636	CGCUCUGCCAGGUGGCCGG	1820
AD-70608	AGGUGGCCGGCUGGGGCCAdTdT	1453	UGGCCCCCAGCCGGCCACCUdTdT	1637	AGGUGGCCGGCUGGGGCCA	1821
AD-70609	UGGGGCCACCAGUUCGAGAdTdT	1454	UCUCGAACUGGUGGGCCCCAdTdT	1638	UGGGGCCACCAGUUCGAGG	1822
AD-70610	UUCGAGGGGGGCGGAGGAAUdTdT	1455	AUUCCUCCCGCCCCCCUCGAAAdTdT	1639	UUCGAGGGGGGCGGAGGAAU	1823
AD-70611	CGGAGGAAUAUGCCAGCUUdTdT	1456	AAGCUGGCAUAUUCCUCCGdTdT	1640	CGGAGGAAUAUGCCAGCUU	1824
AD-70612	CAGCUUCCUGCAGGAGGCAdTdT	1457	UGCCUCCUGCAGGAAGCUGdTdT	1641	CAGCUUCCUGCAGGAGGCG	1825
AD-70613	AGGAGGCGCAGGUACCGUUdTdT	1458	AACGGUACCUGCGCCUCCUdTdT	1642	AGGAGGCGCAGGUACCGUU	1826

[0878]

AD-70614	AGGUACCGUUCCUCUCCCUdTdT	1459	AGGGAGAGGAACGGUACCUdTdT	1643	AGGUACCGUUCCUCUCCCU	1827	
AD-70615	CUCUCCCUGGAGCGCUGCUdTdT	1460	AGCAGCGCUCCAGGGAGAGdTdT	1644	CUCUCCCUGGAGCGCUGCU	1828	
AD-70616	CGCUGCUCAGCCCCGGACAdTdT	1461	UGUCCCGGGGCUGAGCAGCGdTdT	1645	CGCUGCUCAGCCCCGGACG	1829	
AD-70617	CCGGACGUGCACGGAUCCUdTdT	1462	AGGAUCCGUGCACGUCCCGdTdT	1646	CCGGACGUGCACGGAUCCU	1830	
AD-70618	CGGAUCCUCCAUCCUCCCAdTdT	1463	UGGGAGGAUGGGAGGAUCCGdTdT	1647	CGGAUCCUCCAUCCUCCCC	1831	
AD-70619	CAUCCUCCCCCGGCAUGCUAdTdT	1464	UAGCAUGCCGGGGAGGAUGdTdT	1648	CAUCCUCCCCCGGCAUGCUC	1832	
AD-70620	CAUGCUCUGCGCAGGGUUUAdTdT	1465	UAACCCUGCGCAGAGCAUGdTdT	1649	CAUGCUCUGCGCAGGGUUUC	1833	
AD-70621	AGGGUUUCCUCGAGGGCGGAdTdT	1466	UCCGCCCUCGAGGAACCCUdTdT	1650	AGGGUUUCCUCGAGGGCGGC	1834	
AD-70622	GAGGGCGGCACCGAUGCGUdTdT	1467	ACGCAUCGGUGCCGCCCUCdTdT	1651	GAGGGCGGCACCGAUGCGU	1835	
AD-70623	GAUGCGUGCCAGGGUGAUUUdTdT	1468	AAUCACCCUGGCACGCAUCdTdT	1652	GAUGCGUGCCAGGGUGAUU	1836	
AD-70624	AGGGUGAUUCCGGAGGCCAdTdT	1469	UGGCCUCCGGAAUCACCCUdTdT	1653	AGGGUGAUUCCGGAGGCCC	1837	
AD-70625	CGGAGGCCCCGCUGGUGUGUdTdT	1470	ACACACCAGCGGCCUCCCGdTdT	1654	CGGAGGCCCCGCUGGUGUGU	1838	
AD-70626	GGUGUGUGAGGACCAAGCUdTdT	1471	AGCUUGGUCCUCACACACCdTdT	1655	GGUGUGUGAGGACCAAGCU	1839	
AD-70627	CCAAGCUGCAGAGCGCCGAdTdT	1472	UCGGCGCUCUGCAGCUUGGdTdT	1656	CCAAGCUGCAGAGCGCCGG	1840	
AD-70628	AGAGCGCCGGCUCACCCUAdTdT	1473	UAGGGUGAGCCGGCGCUCUdTdT	1657	AGAGCGCCGGCUCACCCUG	1841	
AD-70629	UCACCCUGCAAGGCAUCAUdTdT	1474	AUGAUGCCUUGCAGGGUGAdTdT	1658	UCACCCUGCAAGGCAUCAU	1842	
AD-70630	GGCAUCAUCAGCUGGGGAUdTdT	1475	AUCCCCAGCUGAUGAUGCCdTdT	1659	GGCAUCAUCAGCUGGGGAU	1843	
AD-70631	CUGGGGAUCGGGCUGUGGUdTdT	1476	ACCACAGCCCCGAUCCCCCAGdTdT	1660	CUGGGGAUCGGGCUGUGGU	1844	
AD-70632	UGUGGUGACCGCAACAAGAdTdT	1477	UCUUGUUGCGGUCACCACAdTdT	1661	UGUGGUGACCGCAACAAGC	1845	
AD-70633	CAACAAGCCAGGCGUCUAAdTdT	1478	UUAGACGCCUGGCUUGUUGdTdT	1662	CAACAAGCCAGGCGUCUAC	1846	
AD-70634	AGGCGUCUACACCGAUGUAdTdT	1479	UACAUCGGUGUAGACGCCUdTdT	1663	AGGCGUCUACACCGAUGUG	1847	
AD-70635	GAUGUGGCCUACUACCUGAdTdT	1480	UCAGGUAGUAGGCCACAUCdTdT	1664	GAUGUGGCCUACUACCUGG	1848	
AD-70636	UACUACCUGGCCUGGAUCAdTdT	1481	UGAUCCAGGCCAGGUAGUAdTdT	1665	UACUACCUGGCCUGGAUCC	1849	
AD-70637	CUGGAUCCGGGAGCACACAdTdT	1482	UGUGUGCUCCCCGGAUCCAGdTdT	1666	CUGGAUCCGGGAGCACACC	1850	
AD-70638	AGCACACCGUUUCCUGAUUdTdT	1483	AAUCAGGAAACGGUGUGCUdTdT	1667	AGCACACCGUUUCCUGAUU	1851	
AD-70639	UCCUGAUUGCUCAGGGACUdTdT	1484	AGUCCCCUGAGCAAUCAGGAdTdT	1668	UCCUGAUUGCUCAGGGACU	1852	

[0879]

AD-70640	CAGGGACUCAUCUUUCCCCUdTdT	1485	AGGGAAAGAUGAGUCCCUGdTdT	1669	CAGGGACUCAUCUUUCCCU	1853	
AD-70641	UUUCCCUCCCUUGGUGAUUAdTdT	1486	UAAUCACCAAGGAGGGAAAdTdT	1670	UUUCCCUCCCUUGGUGAUUC	1854	
AD-70642	UGGUGAUUCCGCAGUGAGAdTdT	1487	UCUCACUGCGGAAUCACCAdTdT	1671	UGGUGAUUCCGCAGUGAGA	1855	
AD-70643	AGUGAGAGAGUGGCUGGGAdTdT	1488	UCCCAGCCACUCUCUCACUdTdT	1672	AGUGAGAGAGUGGCUGGGG	1856	
AD-70644	GCUGGGGCAUGGAAGGCAAdTdT	1489	UUGCCUUCCAUGCCCCAGCdTdT	1673	GCUGGGGCAUGGAAGGCAA	1857	
AD-70645	UGGAAGGCAAGAUUGUGUAdTdT	1490	UACACAAUCUUGCCUUUCCAdTdT	1674	UGGAAGGCAAGAUUGUGUC	1858	
AD-70646	UUGUGUCCCAUUCCCCCCAAdTdT	1491	UUGGGGGGAAUGGGGACACAAdTdT	1675	UUGUGUCCCAUUCCCCCAG	1859	
AD-70647	UCCCCCAGUGCGGCCAGCUdTdT	1492	AGCUGGCCGCACUGGGGGAdTdT	1676	UCCCCCAGUGCGGCCAGCU	1860	
AD-70648	GCCAGCUCCGCGCCAGGAUdTdT	1493	AUCCUGGCGCGGAGCUGGCdTdT	1677	GCCAGCUCCGCGCCAGGAU	1861	
AD-70649	GCCAGGAUGGCGCAGGAAAdTdT	1494	UUUCCUGCGCCAUCCUGGCdTdT	1678	GCCAGGAUGGCGCAGGAAC	1862	
AD-70650	GCAGGAACUCAAUAAAGUAdTdT	1495	UACUUUUAUUGAGUUCCUGCdTdT	1679	GCAGGAACUCAAUAAAGUG	1863	
AD-70651	AAUAAAGUGCUUUGAAAAUdTdT	1496	AUUUUCAAAGCACUUUAUUdTdT	1680	AAUAAAGUGCUUUGAAAAU	1864	
AD-70652	UUGAAAAUGCUGAGAAAAAdTdT	1497	UUUUUCUCAGCAUUUUCAAdTdT	1681	UUGAAAAUGCUGAGAAAAA	1865	

표 22. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

듀플렉스 명칭	평균	표준편차
AD-70653	75.05	21.99
AD-70654	59.86	17.07
AD-70655	49.58	5.13
AD-70656	42.85	9.76
AD-70657	40.2	6.21
AD-70658	52.43	13.02
AD-70659	34.67	3.33
AD-70660	33.59	8.28
AD-70661	53.13	11.32
AD-70662	61.89	7.76
AD-70663	48.43	6.92
AD-70664	34.42	4.01
AD-70665	33.22	4.21
AD-70666	33.44	5.89
AD-70667	47.6	10.96
AD-70668	125.01	38.32
AD-70669	64.78	12.71
AD-70670	57.49	5.4
AD-70671	30.06	7.8
AD-70672	54.95	2.39
AD-70673	79.79	10.29
AD-70674	88.3	12.07
AD-70675	55.83	14.88
AD-70676	61.99	12.96
AD-70677	50.27	9.84
AD-70678	65.84	10.37
AD-70679	51.1	8.97
AD-70680	64.71	10.54
AD-70681	41.02	6.75
AD-70682	60.65	9.01
AD-70683	96.74	6.29
AD-70684	71.16	13.22
AD-70685	99.97	12.48
AD-70686	45.51	6.21
AD-70687	68.37	5.36
AD-70688	65.68	6.4

[0880]

[0881]

AD-70689	63.41	5.72
AD-70690	54.1	7.23
AD-70691	43.79	11.91
AD-70692	51.36	8.64
AD-70693	43.25	7.81
AD-70694	51.13	4.52
AD-70695	47.38	4.76
AD-70696	63.08	3.96
AD-70697	49.53	6.44
AD-70698	56.12	8.22
AD-70699	53.68	4.62
AD-70700	68.45	12.64
AD-70701	94.45	11.32
AD-70702	70.82	8.36
AD-70703	93.79	7.87
AD-70704	35.84	4.09
AD-70705	87.79	5.74
AD-70706	59.21	9.08
AD-70707	64.22	10.1
AD-70708	49.55	3
AD-70709	87.37	7.17
AD-70710	76.54	11.55
AD-70711	62.4	4.69
AD-70712	80.45	8.12
AD-70713	76.68	16.28
AD-70714	61.92	15.07
AD-70715	85.76	8.24
AD-70716	97.67	8.1
AD-70717	70.83	2.72
AD-70718	50.19	9.69
AD-70719	77.23	4.82
AD-70720	69.02	6.52
AD-70721	84.91	12.03
AD-70722	42.64	6.44
AD-70723	56.77	6.73
AD-70724	50.28	7.37
AD-70725	73.06	14.77
AD-70726	69.29	8.43
AD-70727	68.98	5.88

AD-70728	59.51	5.26
AD-70729	77.31	11.18
AD-70730	48.22	9.04
AD-70731	63.52	3.78
AD-70732	60.89	6.26
AD-70733	55.56	13.83
AD-70734	110.37	7.09
AD-70735	70.96	1.41
AD-70736	72.71	4.28
AD-70737	66.94	4.75
AD-70738	104.61	9.8
AD-70739	87.48	8.44
AD-70740	69.08	9.31
AD-70741	67.82	3.49
AD-70742	92.93	14.66
AD-70743	59.32	9.95
AD-70744	81.97	6.05
AD-70745	54.96	7.81
AD-70562	46.21	8.44
AD-70563	44.88	5.69
AD-70564	67.82	20.32
AD-70565	52.32	12.39
AD-70566	53.22	10.43
AD-70567	46.28	10.21
AD-70568	41.84	3.91
AD-70569	46.27	10.51
AD-70570	37.31	7.6
AD-70571	55.84	13.93
AD-70572	64.38	6.03
AD-70573	75.03	17.72
AD-70574	61.2	7.6
AD-70575	55.54	18.99
AD-70576	48.67	7.52
AD-70577	34.12	10.23
AD-70578	56.62	6.22
AD-70579	58.22	17.32
AD-70580	64.99	8.66
AD-70581	86.55	15.76
AD-70582	72.76	11.98

[0882]

[0883]

AD-70583	47.99	20.51
AD-70584	54	14.12
AD-70585	43.72	6.69
AD-70586	55.96	12.05
AD-70587	64.82	18.43
AD-70588	66.06	13.08
AD-70589	56.65	10.27
AD-70590	77.82	4.75
AD-70591	68.65	9.93
AD-70592	37.1	9.84
AD-70593	50.14	17.24
AD-70594	50.16	13.61
AD-70595	60.63	13.54
AD-70596	80.78	12.29
AD-70597	60.74	21.94
AD-70598	70.51	8.48
AD-70599	67.75	7.59
AD-70600	68.09	31.51
AD-70601	53.28	21.16
AD-70602	44.03	10.56
AD-70603	87.08	40.51
AD-70604	69.39	9.62
AD-70605	86.92	27.74
AD-70606	62.19	7.28
AD-70607	67.55	19.57
AD-70608	98.46	10.23
AD-70609	77.67	10.72
AD-70610	108.45	21.97
AD-70611	73.02	19.12
AD-70612	97.49	26.26
AD-70613	65.22	19.24
AD-70614	96.69	21.51
AD-70615	76.53	7.96
AD-70616	69.73	12.06
AD-70617	58.38	10.85
AD-70618	73.89	22.5
AD-70619	85.32	25.92
AD-70620	72.03	33.04
AD-70621	83.22	24.59

AD-70622	108.98	14.93
AD-70623	71.28	32.49
AD-70624	67.8	25.27
AD-70625	52.08	10.91
AD-70626	40.94	13.75
AD-70627	33.55	3.35
AD-70628	52.37	10.46
AD-70629	53.46	4.07
AD-70630	47	8.42
AD-70631	64.51	42.23
AD-70632	30.66	4.32
AD-70633	33.64	12.21
AD-70634	65.42	6.92
AD-70635	45.84	6.76
AD-70636	47.83	6.63
AD-70637	64.39	8.42
AD-70638	38.91	8.35
AD-70639	40.87	7.79
AD-70640	50.87	13.34
AD-70641	49.64	5.85
AD-70642	44.04	8.02
AD-70643	61.04	11.12
AD-70644	50.03	9.07
AD-70645	67.35	28.98
AD-70646	50.93	6
AD-70647	83.29	5.96
AD-70648	53.57	15.44
AD-70649	46.35	8.99
AD-70650	52.06	7.83
AD-70651	64.65	9.04
AD-70652	100.8	9.21

[0884]

[0885] **실시예 11. 겨자유-유도된 혈관 투과성 마우스 모델에서의 생체내 F12 침묵화**

[0886] 상기 논의되고, 도 2 및 도 5에 입증된 바와 같이, AD-67244는 F12 유전자를 표적으로 하는 시험된 가장 유효한 제제였으며, 이는 야생형 마우스에서 강력하고, 용량-의존적인 F12 mRNA 및 혈장 F12 단백질의 감소, 및 HAE의 브래디키닌-유도된 혈관 누출 마우스 모델(ACE-억제제-유도된 마우스 모델)에서의 혈관 투과성의 정상화를 야기하였다.

[0887] 또한, AD-67244의 생체내 효능을 제2 HAE 마우스 모델에서 평가하였다. 특히, CD-1 암컷 마우스(n=10/군)에 제-7일에 C1-INH를 표적으로 하는 단일의 10 mg/kg 용량의 이중 가닥 RNA 제제와 병용하여 단일의 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244를 피하 투여함으로써 C1-INH 결핍 마우스에서 겨자유-유도된 혈관 투과성을 구제하는 AD-67244의 능력을 결정하였다. 제0일에, 에반스 블루 염료(30 mg/kg)를 동물의 꼬리 정맥 내로 주사하고, 5% 겨자유 용액을 각 동물의 우측 귀에 국소 적용하였다(좌측 귀는 처치하지 않고 놔두고 대조군으로 제공하였다). 30분 이후에, 동물을 희생시키고, 각 귀를 염료 혈관외유출을 위해 수집하여, 혈관 투과성을 결정하고, 간을 F12 및 C1-INH mRNA 측정을 위해 수집하였다.

[0888] 도 10a에 나타낸 바와 같이, 단일의 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244의 투여에 의해, 이들 마우에서 혈관 투과성이 정상화되고, 도 10b에 나타낸 바와 같이, 이러한 투여는 이들 동물의 간에서 강력한 용량-의존적 F12 mRNA의 감소를 초래하였다. 이들 동물의 간에서의 C1-INH의 수준은 투여되는 대조군의 간에서의 C1-INH의 수준의 0.01% 미만이었다. 이들 데이터에 의해, AD-67244가 과도한 브래디키닌 자극을 완화시킬 수 있는 것이 입증된다.

[0889] **실시예 12. 비-인간 영장류에서의 생체내 F12 침묵화**

[0890] 비-인간 영장류에서의 AD-67244의 효능을 결정하기 위하여, 암컷 사이노몰거스 원숭이(군마다 n=3)에 단일의 3

mg/kg, 1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244를 피하 투여하였다. 사이노몰거스 F12 혈장 단백질 수준의 수준을 투여 후 -5일, -3일, -1일, 3일, 7일, 10일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 91일, 98일, 112일, 126일 및 140일에 ELISA에 의해 측정하였다. 도 11에 의해, 단일의 0.3 mg/kg 용량의 AD-67244의 투여가 F12 단백질의 85% 초과의 감소를 야기하는 것이 입증된다. 또한, 도 11에 의해, 각각 투여 후 2개월 및 3개월에 70% 및 50% 초과의 감소로, 이러한 F12 단백질의 감소가 지속적이었음이 입증된다.

[0891] **실시예 13. 마우스 내의 효력에서의 AD-67244의 5' 변형의 효과**

[0892] 제제의 효력에 대한, 비닐포스페이트(VP)로의 AD-67244의 5' 안티센스 포스페이트의 변형의 효과를 마우스에서 결정하였다. 야생형 마우스(n=3/군)에, 단일의 0.5 mg/kg 용량의 AD-67244(센스: 5' - asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaa - 3'(SEQ ID NO: 1866); 안티센스: 5' - usUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc - 3'(SEQ ID NO: 1867); ALN-F12) 또는 AD-74841(센스: 5' - asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaa - 3'(SEQ ID NO: 1868); 안티센스: 5' - VP - usUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc - 3'(SEQ ID NO: 1869); ALN-F12-VP)를 투여하였다. F12 단백질의 혈장 수준을 투여 후 0일, 3일, 7일, 15일 및 21일에 ELISA에 의해 결정하였다. 도 12에 의해, 비닐포스페이트로의 안티센스 포스페이트기의 5' 변형이 AD-67244의 효력을 중등으로 증가시킨 것이 입증된다.

[0893] **실시예 14. F12 siRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝**

[0894] F12를 표적으로 하는, 예를 들어, SEQ ID NO: 9의 대략 뉴클레오티드 2000 내지 2060을 표적으로 하는 추가의 iRNA 제제를 상기 기술된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 23에 나타나 있다. 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 24에 나타나 있다. 표 25는 표기된 추가의 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 제공한다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

[0895]

표 23: F12 비변형 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 9에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 9에서의 범위
AD-70649.2	GCCAGGAUGGCGCAGGAAA	1870	2004-2022	UUUCCUGCGCCAUCCUGGC	1908	2004-2022
AD-75921.1	CCAGGAUGGCGCAGGAACU	1871	2005-2023	AGUUCCUGCGCCAUCCUGG	1909	2005-2023
AD-75920.1	CAGGAUGGCGCAGGAACUA	1872	2006-2024	UAGUUCCUGCGCCAUCCUG	1910	2006-2024
AD-75919.1	AGGAUGGCGCAGGAACUCA	1873	2007-2025	UGAGUUCCUGCGCCAUCCU	1911	2007-2025
AD-75918.1	GGAUGGCGCAGGAACUCAA	1874	2008-2026	UUGAGUUCCUGCGCCAUCC	1912	2008-2026
AD-75917.1	GAUGGCGCAGGAACUCAAU	1875	2009-2027	AUUGAGUUCCUGCGCCAUC	1913	2009-2027
AD-75916.1	AUGGCGCAGGAACUCAAUA	1876	2010-2028	UAUUGAGUUCCUGCGCCAU	1914	2010-2028
AD-75915.1	UGGCGCAGGAACUCAAUAA	1877	2011-2029	UUAUUGAGUUCCUGCGCCA	1915	2011-2029
AD-75914.1	GGCGCAGGAACUCAAUAAA	1878	2012-2030	UUUAUUGAGUUCCUGCGCC	1916	2012-2030
AD-75913.1	GCGCAGGAACUCAAUAAAA	1879	2013-2031	UUUUAUUGAGUUCCUGCGC	1917	2013-2031
AD-75912.1	CGCAGGAACUCAAUAAAGU	1880	2014-2032	ACUUUAUUGAGUUCCUGCG	1918	2014-2032
AD-70650.2	GCAGGAACUCAAUAAAGUA	1881	2015-2033	UACUUUAUUGAGUUCCUGC	1919	2015-2033
AD-75911.1	CAGGAACUCAAUAAAGUGA	1882	2016-2034	UCACUUUAUUGAGUUCCUG	1920	2016-2034
AD-75910.1	AGGAACUCAAUAAAGUGCU	1883	2017-2035	AGCACUUUAUUGAGUUCCU	1921	2017-2035
AD-75909.1	GGAACUCAAUAAAGUGCUU	1884	2018-2036	AAGCACUUUAUUGAGUUCC	1922	2018-2036
AD-75908.1	GAACUCAAUAAAGUGCUUU	1885	2019-2037	AAAGCACUUUAUUGAGUUC	1923	2019-2037
AD-75907.1	AACUCAAUAAAGUGCUUUA	1886	2020-2038	UAAAGCACUUUAUUGAGUU	1924	2020-2038
AD-75906.1	ACUCAAUAAAGUGCUUUGA	1887	2021-2039	UCAAAGCACUUUAUUGAGU	1925	2021-2039
AD-75922.1	UCAAUAAAGUGCUUUGAAA	1888	2023-2041	UUUCAAAGCACUUUAUUGA	1926	2023-2041
AD-75923.1	CAAUAAAGUGCUUUGAAAA	1889	2024-2042	UUUUCAAAGCACUUUAUUG	1927	2024-2042
AD-70651.2	AAUAAAGUGCUUUGAAAAU	1890	2025-2043	AUUUUCAAAGCACUUUAUU	1928	2025-2043
AD-75924.1	AUAAAGUGCUUUGAAAAUA	1891	2026-2044	UAUUUUCAAAGCACUUUAU	1929	2026-2044
AD-75925.1	UAAAGUGCUUUGAAAAUGA	1892	2027-2045	UCAUUUUCAAAGCACUUUA	1930	2027-2045
AD-75926.1	AAAGUGCUUUGAAAAUGCU	1893	2028-2046	AGCAUUUUCAAAGCACUUU	1931	2028-2046
AD-75927.1	AAGUGCUUUGAAAAUGCUA	1894	2029-2047	UAGCAUUUUCAAAGCACUU	1932	2029-2047
AD-75928.1	AGUGCUUUGAAAAUGCUGA	1895	2030-2048	UCAGCAUUUUCAAAGCACU	1933	2030-2048

공개특허 10-2025-0107273

[9680]

AD-75929.1	GUGCUUUGAAAAUGCUGAA	1896	2031-2049	UUCAGCAUUUUCAAAGCAC	1934	2031-2049
AD-75930.1	UGCUUUGAAAAUGCUGAGA	1897	2032-2050	UCUCAGCAUUUUCAAAGCA	1935	2032-2050
AD-75931.1	GCUUUGAAAAUGCUGAGAA	1898	2033-2051	UUCUCAGCAUUUUCAAAGC	1936	2033-2051
AD-75932.1	CUUUGAAAAUGCUGAGAAA	1899	2034-2052	UUUCUCAGCAUUUUCAAAG	1937	2034-2052
AD-75933.1	UUUGAAAAUGCUGAGAAAA	1900	2035-2053	UUUUCUCAGCAUUUUCAAA	1938	2035-2053
AD-70652.2	UUGAAAAUGCUGAGAAAAA	1901	2036-2054	UUUUUCUCAGCAUUUUCAA	1939	2036-2054
AD-75934.1	UGAAAAUGCUGAGAAAAAA	1902	2037-2055	UUUUUUCUCAGCAUUUUCA	1940	2037-2055
AD-75935.1	GAAAAUGCUGAGAAAAAAA	1903	2038-2056	UUUUUUUCUCAGCAUUUUC	1941	2038-2056
AD-75936.1	AAAAUGCUGAGAAAAAAAA	1904	2039-2057	UUUUUUUUCUCAGCAUUUU	1942	2039-2057
AD-75937.1	AAAUGCUGAGAAAAAAAAA	1905	2040-2058	UUUUUUUUUCUCAGCAUUU	1943	2040-2058
AD-75938.1	AAUGCUGAGAAAAAAAAAA	1906	2041-2059	UUUUUUUUUUCUCAGCAUU	1944	2041-2059
AD-75939.1	AUGCUGAGAAAAAAAAAAA	1907	2042-2060	UUUUUUUUUUUCUCAGCAU	1945	2042-2060

표 24. F12 변형된 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 9에서의 mRNA 표적 부위
AD-70649	GCCAGGAUGGCGCAGGAAAdTdT	1946	UUUCCUGCGCCAUCCUGGCdTdT	1984	GCCAGGAUGGCGCAGGAAC	2022	2004-2022
AD-75921	CCAGGAUGGCGCAGGAACUdTdT	1947	AGUUCCUGCGCCAUCCUGGdTdT	1985	CCAGGAUGGCGCAGGAACU	2023	2005-2023
AD-75920	CAGGAUGGCGCAGGAACUAdTdT	1948	UAGUUCCUGCGCCAUCCUGdTdT	1986	CAGGAUGGCGCAGGAACUC	2024	2006-2024
AD-75919	AGGAUGGCGCAGGAACUCAdTdT	1949	UGAGUUCCUGCGCCAUCCUdTdT	1987	AGGAUGGCGCAGGAACUCA	2025	2007-2025
AD-75918	GGAUGGCGCAGGAACUCAAdTdT	1950	UUGAGUUCCUGCGCCAUCCdTdT	1988	GGAUGGCGCAGGAACUCAA	2026	2008-2026
AD-75917	GAUGGCGCAGGAACUCAAUd	1951	AUUGAGUUCCUGCGCCAUC	1989	GAUGGCGCAGGAACUCA	2027	2009-2027

공개특허 10-2025-0107273

[0897]

	TdT		dTdT		AU		
AD-75916	AUGGCGCAGGAACUCAAUAd TdT	1952	UAUUGAGUUCCUGCGCCAU dTdT	1990	AUGGCGCAGGAACUCAA UA	2028	2010-2028
AD-75915	UGGCGCAGGAACUCAAUAAd TdT	1953	UUAUUGAGUUCCUGCGCCA dTdT	1991	UGGCGCAGGAACUCAAU AA	2029	2011-2029
AD-75914	GGCGCAGGAACUCAAUAAAd TdT	1954	UUUAUUGAGUUCCUGCGCC dTdT	1992	GGCGCAGGAACUCAAUA AA	2030	2012-2030
AD-75913	GCGCAGGAACUCAAUAAAAd TdT	1955	UUUUAUUGAGUUCCUGCGC dTdT	1993	GCGCAGGAACUCAAUAA AG	2031	2013-2031
AD-75912	CGCAGGAACUCAAUAAAGUd TdT	1956	ACUUUAUUGAGUUCCUGCG dTdT	1994	CGCAGGAACUCAAUAAA GU	2032	2014-2032
AD-70650	GCAGGAACUCAAUAAAGUAd TdT	1957	UACUUUAUUGAGUUCCUGC dTdT	1995	GCAGGAACUCAAUAAAG UG	2033	2015-2033
AD-75911	CAGGAACUCAAUAAAGUGAd TdT	1958	UCACUUUAUUGAGUUCCUG dTdT	1996	CAGGAACUCAAUAAAGU GC	2034	2016-2034
AD-75910	AGGAACUCAAUAAAGUGCUd TdT	1959	AGCACUUUAUUGAGUUCCU dTdT	1997	AGGAACUCAAUAAAGUG CU	2035	2017-2035
AD-75909	GGAACUCAAUAAAGUGCUUd TdT	1960	AAGCACUUUAUUGAGUUCC dTdT	1998	GGAACUCAAUAAAGUGC UU	2036	2018-2036
AD-75908	GAACUCAAUAAAGUGCUUUd TdT	1961	AAAGCACUUUAUUGAGUUC dTdT	1999	GAACUCAAUAAAGUGCU UU	2037	2019-2037
AD-75907	AACUCAAUAAAGUGCUUUAd TdT	1962	UAAAGCACUUUAUUGAGUU dTdT	2000	AACUCAAUAAAGUGCUU UG	2038	2020-2038
AD-75906	ACUCAAUAAAGUGCUUUGAd TdT	1963	UCAAAGCACUUUAUUGAGU dTdT	2001	ACUCAAUAAAGUGCUUU GA	2039	2021-2039
AD-75922	UCAAUAAAGUGCUUUGAAAd TdT	1964	UUUCAAAGCACUUUAUUGA dTdT	2002	UCAAUAAAGUGCUUUGA AA	2040	2023-2041
AD-75923	CAAUAAAGUGCUUUGAAAAd TdT	1965	UUUUCAAAGCACUUUAUUG dTdT	2003	CAAUAAAGUGCUUUGAA AA	2041	2024-2042
AD-70651	AAUAAAGUGCUUUGAAAAUd TdT	1966	AUUUUCAAAGCACUUUAUU dTdT	2004	AAUAAAGUGCUUUGAAA AU	2042	2025-2043
AD-75924	AUAAAGUGCUUUGAAAAUAd TdT	1967	UAUUUUCAAAGCACUUUAU dTdT	2005	AUAAAGUGCUUUGAAAA UG	2043	2026-2044
AD-75925	UAAAGUGCUUUGAAAAUGAd	1968	UCAUUUUCAAAGCACUUUA	2006	UAAAGUGCUUUGAAAAU	2044	2027-2045

[0898]

	TdT		dTdT		GC		
AD-75926	AAAGUGCUUUGAAAAUGCUd TdT	1969	AGCAUUUUCAAAGCACUUU dTdT	2007	AAAGUGCUUUGAAAAUG CU	2045	2028-2046
AD-75927	AAGUGCUUUGAAAAUGCUAd TdT	1970	UAGCAUUUUCAAAGCACUU dTdT	2008	AAGUGCUUUGAAAAUGC UG	2046	2029-2047
AD-75928	AGUGCUUUGAAAAUGCUGAd TdT	1971	UCAGCAUUUUCAAAGCACU dTdT	2009	AGUGCUUUGAAAAUGCU GA	2047	2030-2048
AD-75929	GUGCUUUGAAAAUGCUGAAd TdT	1972	UUCAGCAUUUUCAAAGCAC dTdT	2010	GUGCUUUGAAAAUGCUG AG	2048	2031-2049
AD-75930	UGCUUUGAAAAUGCUGAGAd TdT	1973	UCUCAGCAUUUUCAAAGCA dTdT	2011	UGCUUUGAAAAUGCUGA GA	2049	2032-2050
AD-75931	GCUUUGAAAAUGCUGAGAAd TdT	1974	UUCUCAGCAUUUUCAAAGC dTdT	2012	GCUUUGAAAAUGCUGAG AA	2050	2033-2051
AD-75932	CUUUGAAAAUGCUGAGAAAd TdT	1975	UUUCUCAGCAUUUUCAAAG dTdT	2013	CUUUGAAAAUGCUGAGA AA	2051	2034-2052
AD-75933	UUUGAAAAUGCUGAGAAAAd TdT	1976	UUUUCUCAGCAUUUUCAAA dTdT	2014	UUUGAAAAUGCUGAGAA AA	2052	2035-2053
AD-70652	UUGAAAAUGCUGAGAAAAAd TdT	1977	UUUUUCUCAGCAUUUUCAA dTdT	2015	UUGAAAAUGCUGAGAAA AA	2053	2036-2054
AD-75934	UGAAAAUGCUGAGAAAAAAd TdT	1978	UUUUUUCUCAGCAUUUUCA dTdT	2016	UGAAAAUGCUGAGAAAA AA	2054	2037-2055
AD-75935	GAAAAUGCUGAGAAAAAAAd TdT	1979	UUUUUUUCUCAGCAUUUUC dTdT	2017	GAAAAUGCUGAGAAAAA AA	2055	2038-2056
AD-75936	AAAAUGCUGAGAAAAAAAAd TdT	1980	UUUUUUUUCUCAGCAUUUU dTdT	2018	AAAAUGCUGAGAAAAAA AA	2056	2039-2057
AD-75937	AAAUGCUGAGAAAAAAAAAd TdT	1981	UUUUUUUUUCUCAGCAUUU dTdT	2019	AAAUGCUGAGAAAAAAA AA	2057	2040-2058
AD-75938	AAUGCUGAGAAAAAAAAAAd TdT	1982	UUUUUUUUUUCUCAGCAUU dTdT	2020	AAUGCUGAGAAAAAAAA AA	2058	2041-2059
AD-75939	AUGCUGAGAAAAAAAAAAAd TdT	1983	UUUUUUUUUUUCUCAGCAU dTdT	2021	AUGCUGAGAAAAAAAAA AA	2059	2042-2060

표 25. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM_평균	10nM_SD	0.1nM_평균	0.1nM_SD
AD-70649.2	28.65	6.26	41.38	9.60
AD-75921.1	29.32	7.31	41.14	10.86
AD-75920.1	30.91	5.90	45.92	15.18
AD-75919.1	32.12	14.45	66.98	17.31
AD-75918.1	28.51	14.34	57.71	21.51
AD-75917.1	22.80	1.02	33.45	5.13
AD-75916.1	27.48	7.88	34.62	6.73
AD-75915.1	50.58	28.39	56.95	39.88
AD-75914.1	28.22	5.74	54.70	9.80
AD-75913.1	38.35	11.58	32.08	9.74
AD-75912.1	27.06	9.92	39.41	14.48
AD-70650.2	31.86	12.64	40.42	11.08
AD-75911.1	28.50	5.83	53.54	9.61
AD-75910.1	34.12	6.44	47.93	22.85
AD-75909.1	35.13	13.76	51.88	42.23
AD-75908.1	38.17	7.67	66.18	59.34
AD-75907.1	40.80	20.27	62.36	20.96
AD-75906.1	49.29	8.64	58.20	26.56
AD-75922.1	25.51	3.58	45.53	20.00
AD-75923.1	49.08	13.60	49.27	11.54
AD-70651.2	55.60	32.34	94.24	39.01
AD-75924.1	46.27	14.11	53.33	11.68
AD-75925.1	37.21	8.81	46.28	17.48
AD-75926.1	27.13	6.82	39.29	8.19
AD-75927.1	47.80	14.67	62.71	21.77
AD-75928.1	34.40	6.27	70.89	29.90
AD-75929.1	43.65	16.80	54.91	4.67
AD-75930.1	72.67	33.09	81.86	17.63
AD-75931.1	85.60	17.39	88.98	12.61
AD-75932.1	46.69	3.04	68.57	12.35
AD-75933.1	75.04	4.59	97.52	8.55
AD-70652.2	104.50	12.08	84.12	4.74
AD-75934.1	83.25	19.97	82.77	10.51
AD-75935.1	65.87	3.46	84.47	11.66
AD-75936.1	97.74	3.66	93.48	10.33
AD-75937.1	112.45	30.62	98.91	29.75
AD-75938.1	125.12	33.83	110.47	33.87
AD-75939.1	112.95	24.79	93.19	18.21

[0899]

[0900] **실시예 15. F12 siRNA 듀플렉스의 5'-말단 변형의 평가**

[0901] 5'-포스페이트 모방체, 즉, 비닐 포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드를 포함하는 F12를 표적으로 하는 추가의 iRNA 제제를 상기 기재된 바와 같이, 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 5'-안티센스 가닥 비닐 포스페이트 변형 없이, 이들 제제의 동일한 비변형 및 변형된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 제제도 또한 상기 기재된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 스크리닝하였다. 이들 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 전부의 상세한 목록은 표 26에 나타나 있다. 이들 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 전부의 상세한 목록은 표 27에 나타나 있다. 표 28은 표기된 F12 dsRNA 제제로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 제공한다.

[0902] 또한, 단일의 0.5 mg/kg 용량의 제제를 야생형 마우스에게 피하 투여하고, 투여 후 3, 7 및 15일에 동물의 혈장 중 F12 단백질의 수준을 결정함으로써 이들 화합물의 하위세트의 생체내 효능을 평가하였다. 도 13은 이들 분석의 결과를 도시하며, 안티센스 가닥으로의 5' 비닐 포스페이트의 부가가 표기된 제제의 생체내 효능에 중등의 효과를 갖는 것을 입증한다.

[0903]

표 26. F12 비변형 F12 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 9에서의 범위
AD-73610	GGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA	2060	UCUUUCACUUUCUUGGGCUCCAA	2105	299-321
AD-73633	GGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA	2061	UCUUUCACUUUCUUGGGCUCCAA	2106	299-321
AD-73604	GAGCCCAAGAAAGUGAAAGAA	2062	UUCUUUCACUUUCUUGGGCUCCA	2107	300-322
AD-73627	GAGCCCAAGAAAGUGAAAGAA	2063	UUCUUUCACUUUCUUGGGCUCCA	2108	300-322
AD-73595	GCCCAAGAAAGUGAAAGACCA	2064	UGGUCUUUCACUUUCUUGGGCUC	2109	302-324
AD-73617	GCCCAAGAAAGUGAAAGACCA	2065	UGGUCUUUCACUUUCUUGGGCUC	2110	302-324
AD-73606	CCCAAGAAAGUGAAAGACCAA	2066	UUGGUCUUUCACUUUCUUGGGCU	2111	303-325
AD-73629	CCCAAGAAAGUGAAAGACCAA	2067	UUGGUCUUUCACUUUCUUGGGCU	2112	303-325
AD-73609	AAAGAGAAAUGCUUUGAGCCA	2068	UGGCUCAAAGCAUUUCUCUUUCU	2113	426-448
AD-73632	AAAGAGAAAUGCUUUGAGCCA	2069	UGGCUCAAAGCAUUUCUCUUUCU	2114	426-448
AD-73599	AAGAGAAAUGCUUUGAGCCUA	2070	UAGGCUCAAAGCAUUUCUCUUUC	2115	427-449
AD-73621	AAGAGAAAUGCUUUGAGCCUA	2071	UAGGCUCAAAGCAUUUCUCUUUC	2116	427-449
AD-73597	AGAGAAAUGCUUUGAGCCUCA	2072	UGAGGCUCAAAGCAUUUCUCUUU	2117	428-450
AD-73619	AGAGAAAUGCUUUGAGCCUCA	2073	UGAGGCUCAAAGCAUUUCUCUUU	2118	428-450
AD-73596	GAGAAAUGCUUUGAGCCUCAA	2074	UUGAGGCUCAAAGCAUUUCUCUU	2119	429-451
AD-73618	GAGAAAUGCUUUGAGCCUCAA	2075	UUGAGGCUCAAAGCAUUUCUCUU	2120	429-451
AD-73614	AGAAAUGCUUUGAGCCUCAGA	2076	UCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUCU	2121	430-452
AD-73637	AGAAAUGCUUUGAGCCUCAGA	2077	UCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUCU	2122	430-452
AD-73611	AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUA	2078	UAGCUGAGGCUCAAAGCAUUUCU	2123	432-454
AD-73634	AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUA	2079	UAGCUGAGGCUCAAAGCAUUUCU	2124	432-454
AD-73605	AUGCUUUGAGCCUCAGCUUCA	2080	UGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUUU	2125	434-456

AD-73628	AUGCUUUGAGCCUCAGCUUCA	2081	UGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUUU	2126	434-456
AD-73601	UGCUUUGAGCCUCAGCUUCUA	2082	UAGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUU	2127	435-457
AD-73624	UGCUUUGAGCCUCAGCUUCUA	2083	UAGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUU	2128	435-457
AD-73613	GCUUUGAGCCUCAGCUUCUCA	2084	UGAGAAGCUGAGGCUCAAAGCAU	2129	436-458
AD-73636	GCUUUGAGCCUCAGCUUCUCA	2085	UGAGAAGCUGAGGCUCAAAGCAU	2130	436-458
AD-73616	ACUCCACCUUCCUGCAGGAGA	2086	UCUCCUGCAGGAAGGUGGAGUAU	2131	1522-1544
AD-73639	ACUCCACCUUCCUGCAGGAGA	2087	UCUCCUGCAGGAAGGUGGAGUAU	2132	1522-1544
AD-73603	CACAGAAACUCAAUAAAGUGA	2088	UCACUUUAUUGAGUUUCUGUGCC	2133	1927-1949
AD-73626	CACAGAAACUCAAUAAAGUGA	2089	UCACUUUAUUGAGUUUCUGUGCC	2134	1927-1949
AD-73607	ACAGAAACUCAAUAAAGUGCA	2090	UGCACUUUAUUGAGUUUCUGUGC	2135	1928-1950
AD-73630	ACAGAAACUCAAUAAAGUGCA	2091	UGCACUUUAUUGAGUUUCUGUGC	2136	1928-1950
AD-73600	CAGAAACUCAAUAAAGUGCUA	2092	UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG	2137	1929-1951
AD-73622	CAGAAACUCAAUAAAGUGCUA	2093	UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG	2138	1929-1951
AD-73615	AGAAACUCAAUAAAGUGCUUA	2094	UAAGCACUUUAUUGAGUUUCUGU	2139	1930-1952
AD-73638	AGAAACUCAAUAAAGUGCUUA	2095	UAAGCACUUUAUUGAGUUUCUGU	2140	1930-1952
AD-73598	GAAACUCAAUAAAGUGCUUUA	2096	UAAAGCACUUUAUUGAGUUUCUG	2141	1931-1953
AD-73620	GAAACUCAAUAAAGUGCUUUA	2097	UAAAGCACUUUAUUGAGUUUCUG	2142	1931-1953
AD-73602	AAACUCAAUAAAGUGCUUUGA	2098	UCAAAGCACUUUAUUGAGUUUCU	2143	1932-1954
AD-73625	AAACUCAAUAAAGUGCUUUGA	2099	UCAAAGCACUUUAUUGAGUUUCU	2144	1932-1954
AD-73608	ACUCAAUAAAGUGCUUUGAAA	2100	UUUCAAAGCACUUUAUUGAGUUU	2145	1934-1956
AD-73631	ACUCAAUAAAGUGCUUUGAAA	2101	UUUCAAAGCACUUUAUUGAGUUU	2146	1934-1956
AD-73612	UCAAUAAAGUGCUUUGAAAAA	2102	UUUUUCAAAGCACUUUAUUGAGU	2147	1936-1958
AD-73635	UCAAUAAAGUGCUUUGAAAAA	2103	UUUUUCAAAGCACUUUAUUGAGU	2148	1936-1958
AD-73623	AACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	2104	UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC	2149	1933-1955
AD-74838	AAUAAAGUGCUUUGAAAACGA	2333	UCGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA	2335	1938-1960
AD-74842	AAUAAAGUGCUUUGAAAACGA	2334	UCGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA	2336	1938-1960

[0904]

[0905]

표 27. 변형된 F12 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	안티센스 서열 5'에서 3'	SEQ ID NO	mRNA 표적 서열	SEQ ID NO
AD-73610	gsgsagccCfaAfGfAfaagugaaagaL96	2150	usCfsuuuCfaCfUfuucuUfgGfgcuccsasa	2195	UUGGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA	2240
AD-73633	gsgsagccCfaAfGfAfaagugaaagaL96	2151	PusCfsuuuCfaCfUfuucuUfgGfgcuccsasa	2196	UUGGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA	2241
AD-73604	gsasgcccAfaGfAfAfagugaaagaaL96	2152	usUfscuuUfcAfCfuuucUfuGfggcucscsa	2197	UGGAGCCCAAGAAAGUGAAAGAC	2242
AD-73627	gsasgcccAfaGfAfAfagugaaagaaL96	2153	PusUfscuuUfcAfCfuuucUfuGfggcucscsa	2198	UGGAGCCCAAGAAAGUGAAAGAC	2243
AD-73595	gscsccaaGfaAfAfGfugaaagaccaL96	2154	usGfsgucUfuUfCfacuuUfcUfugggcsusc	2199	GAGCCCAAGAAAGUGAAAGACCA	2244
AD-73617	gscsccaaGfaAfAfGfugaaagaccaL96	2155	PusGfsgucUfuUfCfacuuUfcUfugggcsusc	2200	GAGCCCAAGAAAGUGAAAGACCA	2245
AD-73606	cscscaagAfaAfGfUfgaaagaccaaL96	2156	usUfsgguCfuUfUfcacuUfuCfuugggscsu	2201	AGCCCAAGAAAGUGAAAGACCAU	2246
AD-73629	cscscaagAfaAfGfUfgaaagaccaaL96	2157	PusUfsgguCfuUfUfcacuUfuCfuugggscsu	2202	AGCCCAAGAAAGUGAAAGACCAU	2247
AD-73609	asasagagAfaAfUfGfcuuugagccaL96	2158	usGfsgcuCfaAfAfgcauUfuCfucuuuscsu	2203	AGAAAGAGAAAUGCUUUGAGCCU	2248
AD-73632	asasagagAfaAfUfGfcuuugagccaL96	2159	PusGfsgcuCfaAfAfgcauUfuCfucuuuscsu	2204	AGAAAGAGAAAUGCUUUGAGCCU	2249
AD-73599	asasgagaAfaUfGfCfuuugagccuaL96	2160	usAfsggcUfcAfAfagcaUfuUfcucuususc	2205	GAAAGAGAAAUGCUUUGAGCCUC	2250
AD-73621	asasgagaAfaUfGfCfuuugagccuaL96	2161	PusAfsggcUfcAfAfagcaUfuUfcucuususc	2206	GAAAGAGAAAUGCUUUGAGCCUC	2251
AD-73597	asgsagaaAfuGfCfUfuugagccucaL96	2162	usGfsaggCfuCfAfaagcAfuUfucucususu	2207	AAAGAGAAAUGCUUUGAGCCUCA	2252
AD-73619	asgsagaaAfuGfCfUfuugagccucaL96	2163	PusGfsaggCfuCfAfaagcAfuUfucucususu	2208	AAAGAGAAAUGCUUUGAGCCUCA	2253
AD-73596	gsasgaaaUfgCfUfUfugagccucaaL96	2164	usUfsgagGfcUfCfaaagCfaUfuucucsusu	2209	AAGAGAAAUGCUUUGAGCCUCAG	2254
AD-73618	gsasgaaaUfgCfUfUfugagccucaaL96	2165	PusUfsgagGfcUfCfaaagCfaUfuucucsusu	2210	AAGAGAAAUGCUUUGAGCCUCAG	2255
AD-73614	asgsaaauGfcUfUfUfgagccucagaL96	2166	usCfsugaGfgCfUfcaaaGfcAfuuucuscsu	2211	AGAGAAAUGCUUUGAGCCUCAGC	2256
AD-73637	asgsaaauGfcUfUfUfgagccucagaL96	2167	PusCfsugaGfgCfUfcaaaGfcAfuuucuscsu	2212	AGAGAAAUGCUUUGAGCCUCAGC	2257
AD-73611	asasaugcUfuUfGfAfgccucagcuaL96	2168	usAfsgcuGfaGfGfcucaAfaGfcauuuscsu	2213	AGAAAUGCUUUGAGCCUCAGCUU	2258
AD-73634	asasaugcUfuUfGfAfgccucagcuaL96	2169	PusAfsgcuGfaGfGfcucaAfaGfcauuuscsu	2214	AGAAAUGCUUUGAGCCUCAGCUU	2259
AD-73605	asusgcuuUfgAfGfCfcucagcuucaL96	2170	usGfsaagCfuGfAfggcuCfaAfagcaususu	2215	AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCU	2260
AD-73628	asusgcuuUfgAfGfCfcucagcuucaL96	2171	PusGfsaagCfuGfAfggcuCfaAfagcaususu	2216	AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCU	2261

[0906]

AD-73601	usgscuuuGfaGfCfCfucagcuucuaL96	2172	usAfsgaaGfcUfGfaggcUfcAfaagcasusu	2217	AAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCUC	2262
AD-73624	usgscuuuGfaGfCfCfucagcuucuaL96	2173	PusAfsgaaGfcUfGfaggcUfcAfaagcasusu	2218	AAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCUC	2263
AD-73613	gscsuuugAfgCfCfUfcagcuucucaL96	2174	usGfsagaAfgCfUfgaggCfuCfaaagcsasu	2219	AUGCUUUGAGCCUCAGCUUCUCA	2264
AD-73636	gscsuuugAfgCfCfUfcagcuucucaL96	2175	PusGfsagaAfgCfUfgaggCfuCfaaagcsasu	2220	AUGCUUUGAGCCUCAGCUUCUCA	2265
AD-73616	ascsuccaCfcUfUfCfcugcaggagaL96	2176	usCfsucc UfgCfAfggaaGfgUfggagusasu	2221	AUACUCCACCUUCCUGCAGGAGG	2266
AD-73639	ascsuccaCfcUfUfCfcugcaggagaL96	2177	PusCfsuccUfgCfAfggaaGfgUfggagusasu	2222	AUACUCCACCUUCCUGCAGGAGG	2267
AD-73603	csascagaAfaCfUfCfaauaaagugaL96	2178	usCfsacuUfuAfUfugagUfuUfcugugcsc	2223	GGCACAGAAACUCAAUAAAGUGC	2268
AD-73626	csascagaAfaCfUfCfaauaaagugaL96	2179	PusCfsacuUfuAfUfugagUfuUfcugugcsc	2224	GGCACAGAAACUCAAUAAAGUGC	2269
AD-73607	ascsagaaAfcUfCfAfauaaagugcaL96	2180	usGfscacUfuUfAfuugaGfuUfucugusgsc	2225	GCACAGAAACUCAAUAAAGUGCU	2270
AD-73630	ascsagaaAfcUfCfAfauaaagugcaL96	2181	PusGfscacUfuUfAfuugaGfuUfucugusgsc	2226	GCACAGAAACUCAAUAAAGUGCU	2271
AD-73600	csasgaaaCfuCfAfAfuaaagugcuaL96	2182	usAfsgcaCfuUfUfauugAfgUfuucugsusg	2227	CACAGAAACUCAAUAAAGUGCUU	2272
AD-73622	csasgaaaCfuCfAfAfuaaagugcuaL96	2183	PusAfsgcaCfuUfUfauugAfgUfuucugsusg	2228	CACAGAAACUCAAUAAAGUGCUU	2273
AD-73615	asgsaaacUfcAfAfUfaaagugccuaL96	2184	usAfsagcAfcUfUfuauuGfaGfuuucusgsu	2229	ACAGAAACUCAAUAAAGUGCUUU	2274
AD-73638	asgsaaacUfcAfAfUfaaagugccuaL96	2185	PusAfsagcAfcUfUfuauuGfaGfuuucusgsu	2230	ACAGAAACUCAAUAAAGUGCUUU	2275
AD-73598	gsasaacuCfaAfUfAfaagugcuuuaL96	2186	usAfsaagCfaCfUfuuauUfgAfguuucsusg	2231	CAGAAACUCAAUAAAGUGCUUUG	2276
AD-73620	gsasaacuCfaAfUfAfaagugcuuuaL96	2187	PusAfsaagCfaCfUfuuauUfgAfguuucsusg	2232	CAGAAACUCAAUAAAGUGCUUUG	2277
AD-73602	asasacucAfaUfAfAfagugcuuugaL96	2188	usCfsaaaGfcAfCfuuuaUfuGfgaguuuscsu	2233	AGAAACUCAAUAAAGUGCUUUGA	2278
AD-73625	asasacucAfaUfAfAfagugcuuugaL96	2189	PusCfsaaaGfcAfCfuuuaUfuGfgaguuuscsu	2234	AGAAACUCAAUAAAGUGCUUUGA	2279
AD-73608	ascsucaaUfaAfAfAfGfugcuuugaaaL96	2190	usUfsucaAfaGfCfCfacuuUfaUfugagususu	2235	AAACUCAAUAAAGUGCUUUGAAA	2280
AD-73631	ascsucaaUfaAfAfAfGfugcuuugaaaL96	2191	PusUfsucaAfaGfCfCfacuuUfaUfugagususu	2236	AAACUCAAUAAAGUGCUUUGAAA	2281
AD-73612	uscsaauaAfaGfUfGfcuuugaaaaaL96	2192	usUfsuuuCfaAfAfgcacUfuUfauugasgsu	2237	ACUCAAUAAAGUGCUUUGAAAAC	2282
AD-73635	uscsaauaAfaGfUfGfcuuugaaaaaL96	2193	PusUfsuuuCfaAfAfgcacUfuUfauugasgsu	2238	ACUCAAUAAAGUGCUUUGAAAAC	2283
AD-73623	asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaaL96	2194	PusUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc	2239	GAAACUCAAUAAAGUGCUUUGAA	2284
AD-74838	asasuaaaGfuGfCfUfuugaaaacgaL96	2337	usCfsguuUfuCfAfaagcAfcUfuuauusgsa	2339	UCAAUAAAGUGCUUUGAAAACGA	2341
AD-74842	asasuaaaGfuGfCfUfuugaaaacgaL96	2338	PusCfsguuUfuCfAfaagcAfcUfuuauusgsa	2340	UCAAUAAAGUGCUUUGAAAACGA	2342

표 28. 일차 마우스 간세포에서의 F12 단일 용량 스크린

	활성			
	10nM		0.1nM*	
듀플렉스 ID	평균	SD	평균	SD
AD-67244	7.5	2.3	69.5	4.6
AD-73610	46.8	14.1	104.7	10.1
AD-73633	18.0	6.8	69.2	13.3
AD-73604	21.0	6.3	100.3	10.0
AD-73627	10.5	3.2	55.5	5.7
AD-73595	29.0	7.6	96.1	4.8
AD-73617	12.4	4.9	66.1	10.5
AD-73606	11.8	3.6	93.2	4.1
AD-73629	14.9	4.6	57.8	6.4
AD-73609	35.2	4.7	89.6	5.0
AD-73632	3.3	0.6	46.5	8.0
AD-73599	11.7	2.2	84.4	10.9
AD-73621	5.9	1.7	34.8	4.4
AD-73597	9.4	1.8	60.6	3.0
AD-73619	5.0	1.7	21.0	7.4
AD-73596	7.3	3.1	53.2	10.9
AD-73618	4.6	2.4	29.4	8.2
AD-73614	24.0	8.8	96.0	4.8
AD-73637	7.1	2.2	47.3	6.9
AD-73611	17.3	3.8	92.5	4.0
AD-73634	7.1	3.5	54.5	12.5
AD-73605	10.2	2.1	88.7	6.0
AD-73628	5.7	0.4	23.5	8.1
AD-73601	6.4	2.4	67.4	9.9
AD-73624	3.0	0.5	28.0	5.9
AD-73613	16.4	5.3	92.6	8.8
AD-73636	4.8	1.5	22.5	7.2
AD-73616	99.7	8.0	97.3	3.2
AD-73639	35.5	4.8	100.3	6.7
AD-73603	12.8	5.0	87.7	7.2
AD-73626	2.2	0.8	19.8	4.3
AD-73607	17.4	5.6	90.0	6.4
AD-73630	3.9	1.2	25.0	7.3
AD-73600	2.7	1.5	24.9	4.9
AD-73622	1.5	0.2	16.2	2.3
AD-73615	7.6	3.6	51.9	4.8
AD-73638	3.7	1.5	17.6	5.6

[0907]

AD-73598	2.0	0.5	18.7	7.5
AD-73620	2.0	0.3	9.5	3.4
AD-73602	4.4	1.9	48.7	8.4
AD-73625	3.3	1.4	9.8	2.0
AD-73608	5.5	1.3	65.4	10.7
AD-73631	2.1	0.4	11.1	1.9
AD-73612	5.4	1.4	49.1	7.3
AD-73635	3.5	0.7	13.0	2.5
AD-73623	2.5	0.4	7.2	1.2

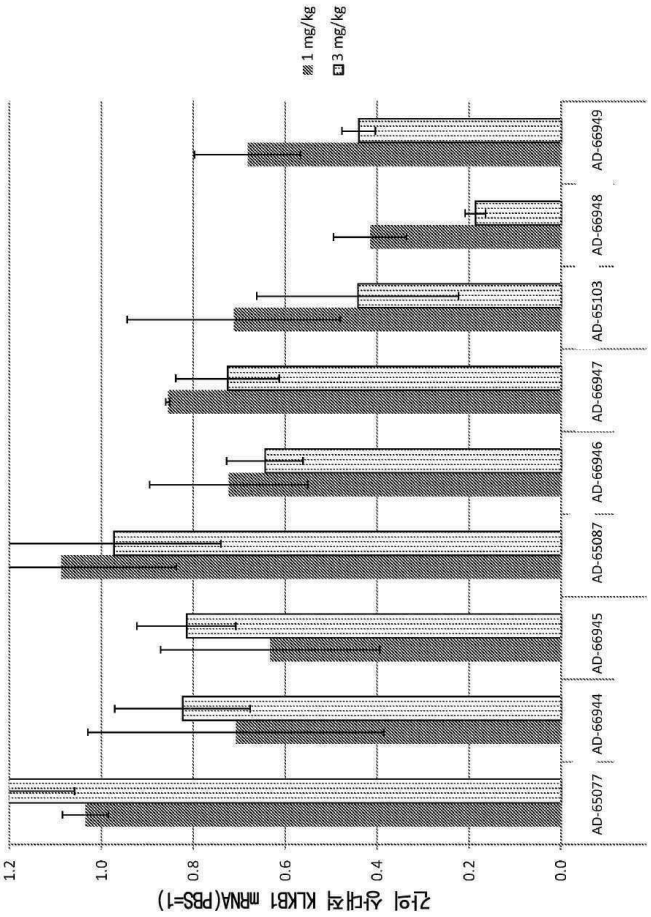
[0908]

[0909] **균등물**

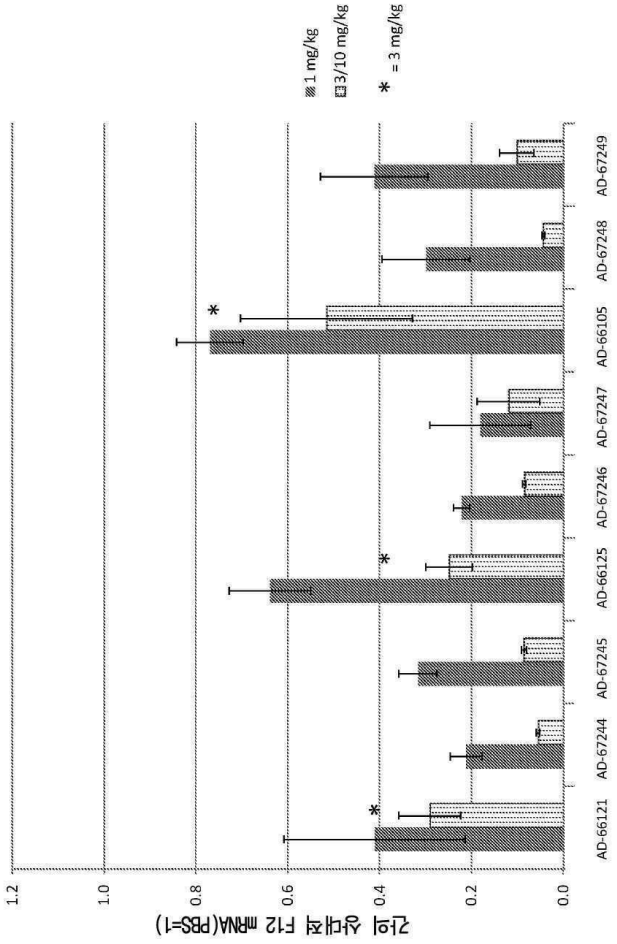
[0910] 해당 분야의 숙련자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에서 기술되는 특정의 구현예 및 방법에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 또는 이를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위의 범주에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

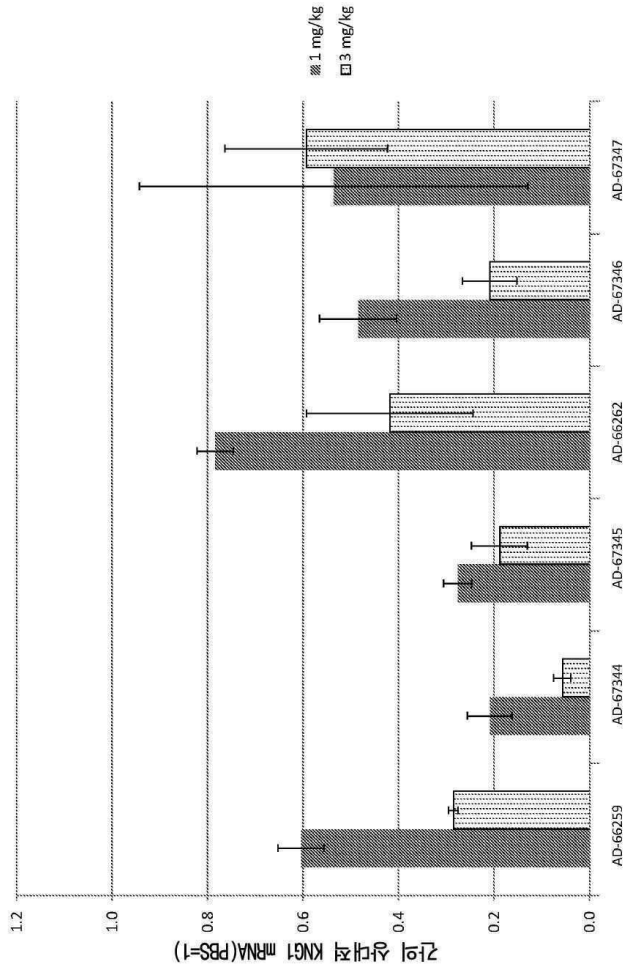
도면1


1 mg/kg
3 mg/kg
AD-66949
AD-66948
AD-65103
AD-66947
AD-66946
AD-65087
AD-66945
AD-66944
AD-65077
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
간의 상대적 KLKB1 mRNA(PBS=1)

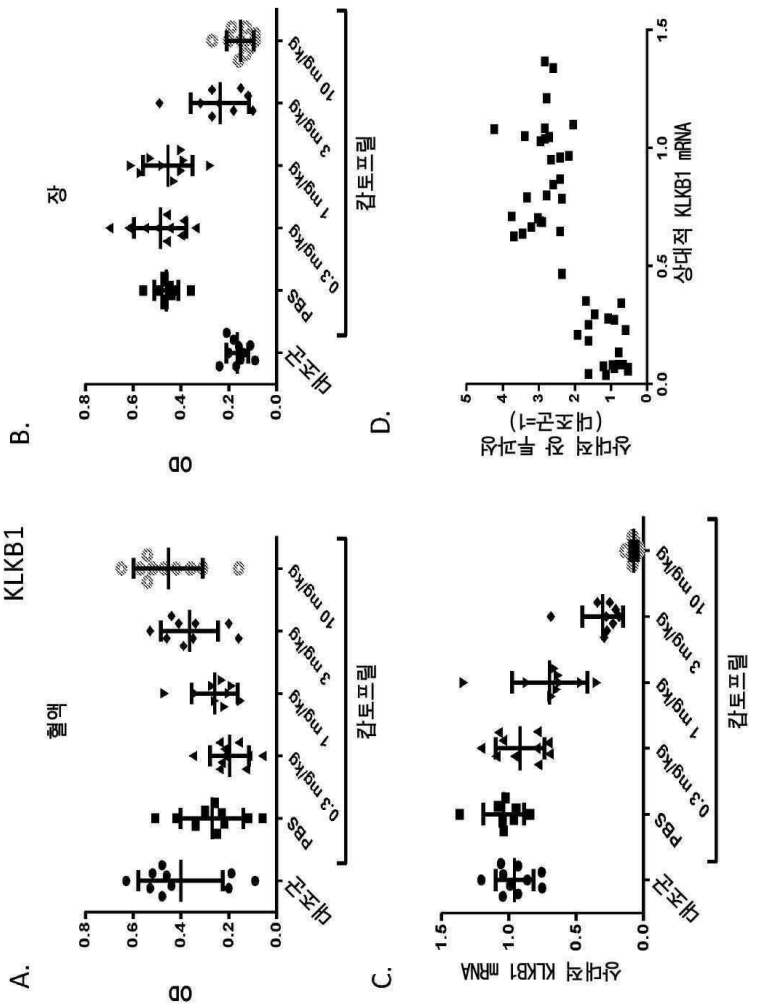
도면2


1 mg/kg
3/10 mg/kg
* = 3 mg/kg
간의 상대적 F12 mRNA(PBS=1)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
AD-66121
AD-67244
AD-67245
AD-66125
AD-67246
AD-67247
AD-66105
AD-67248
AD-67249

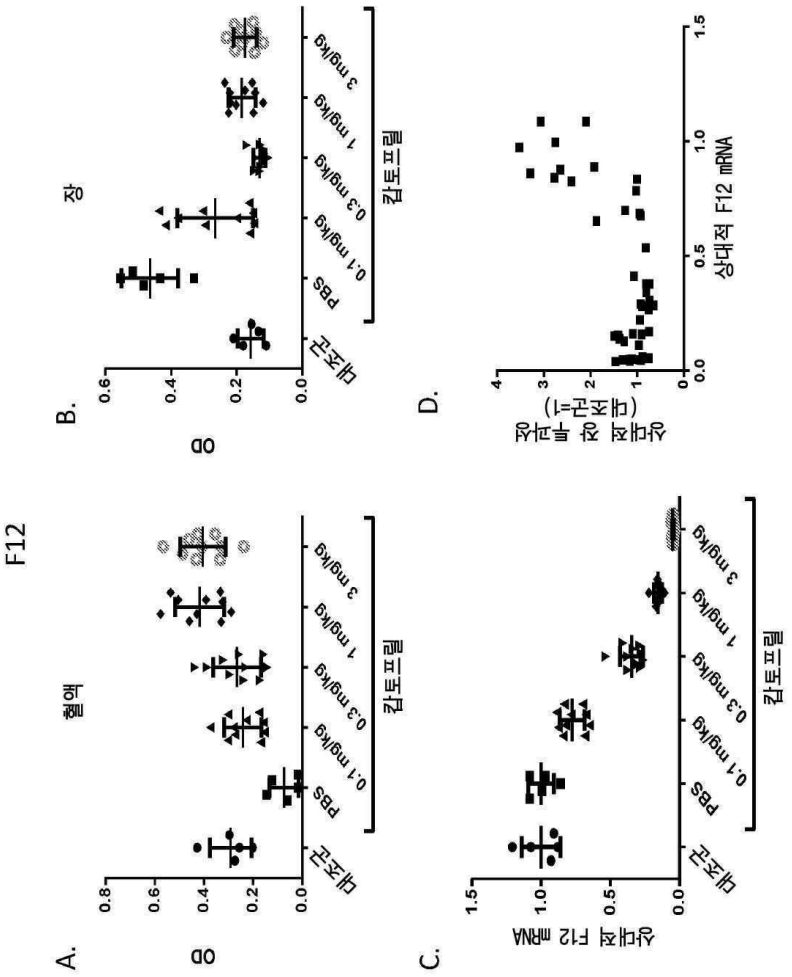
도면3


1 mg/kg
3 mg/kg
AD-67347
AD-67346
AD-66262
AD-67345
AD-67344
AD-66259
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
간의 상대적 KNG1 mRNA(PBS=1)

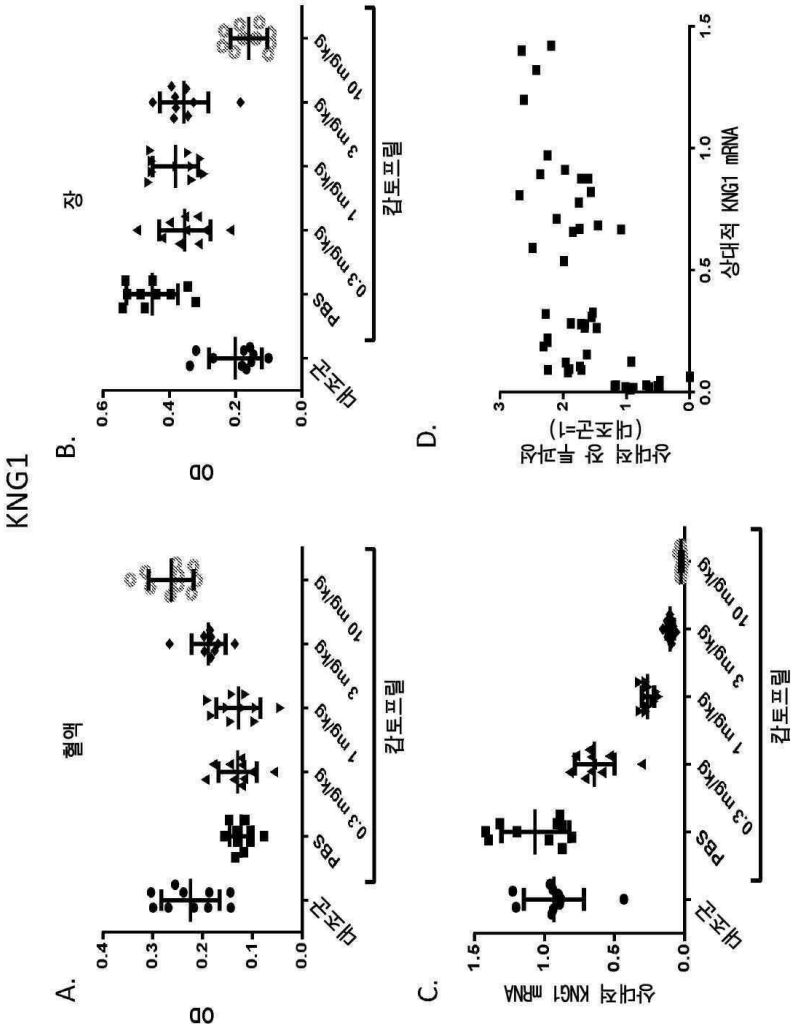
도면4


A.
KLKB1
혈액
OD
대조군
PBS
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
칼토프릴
B.
장
C.
상대적 KLKB1 mRNA
D.
상대적 장 투과성
(대조군=1)
상대적 KLKB1 mRNA

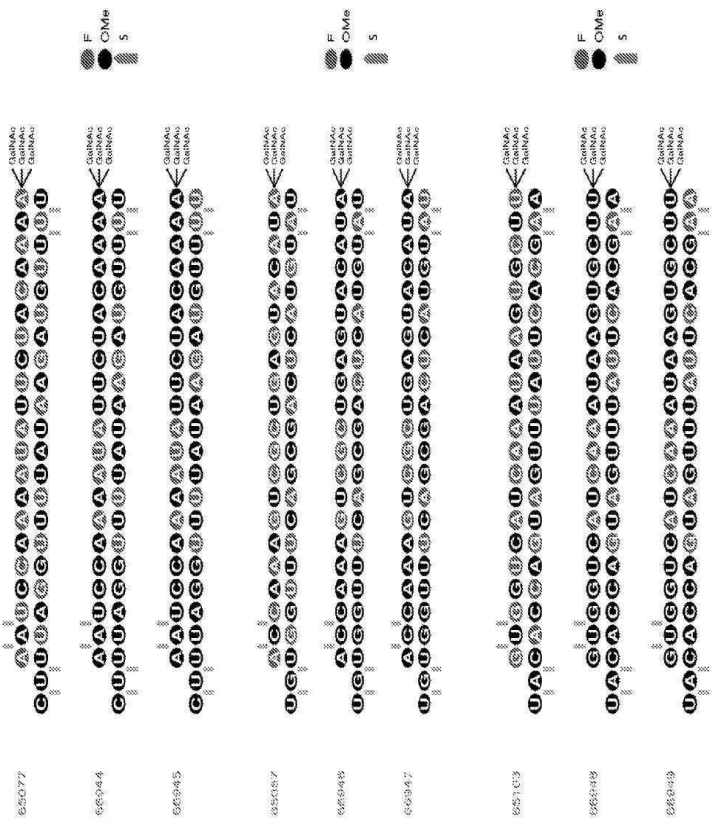
도면5


F12
A.
혈액
OD
대조군
PBS
0.1 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
칼토프릴
B.
장
C.
상대적 F12 발현
D.
상대적 장 투과성
(대조군=1)
상대적 F12 mRNA

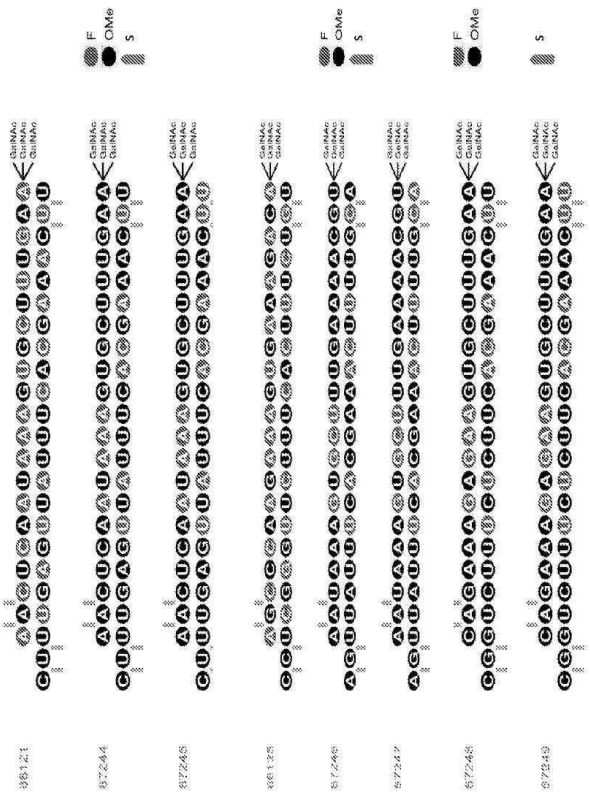
도면6


KNG1
A.
혈액
OD
대조군
PBS
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
칼토프릴
B.
장
OD
대조군
PBS
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
칼토프릴
C.
상대적 KNG1 mRNA
대조군
PBS
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
칼토프릴
D.
상대적 장 투과성
(대조군=1)
상대적 KNG1 mRNA

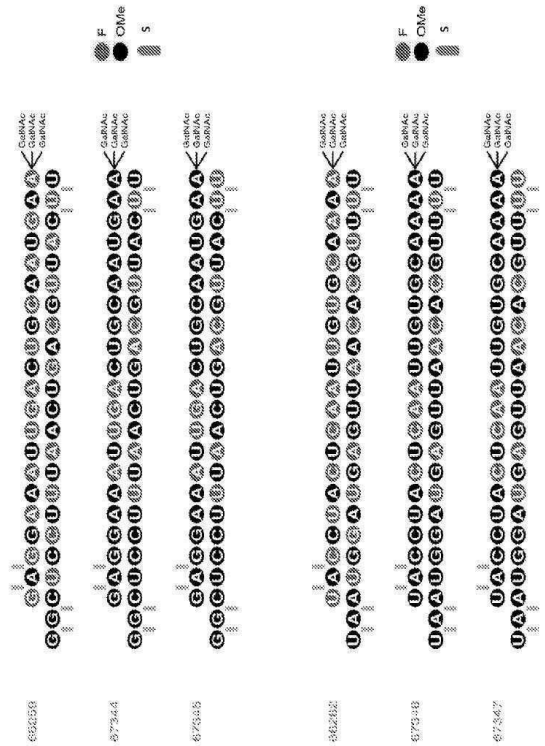
도면7



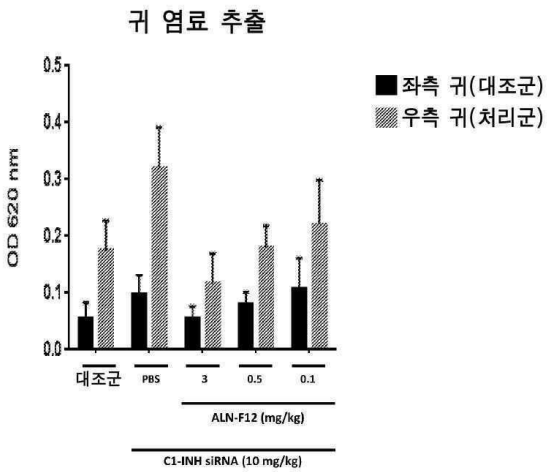
도면8



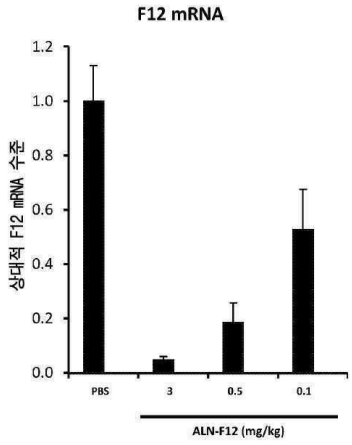
도면9


F
OMe
S
F
OMe
S

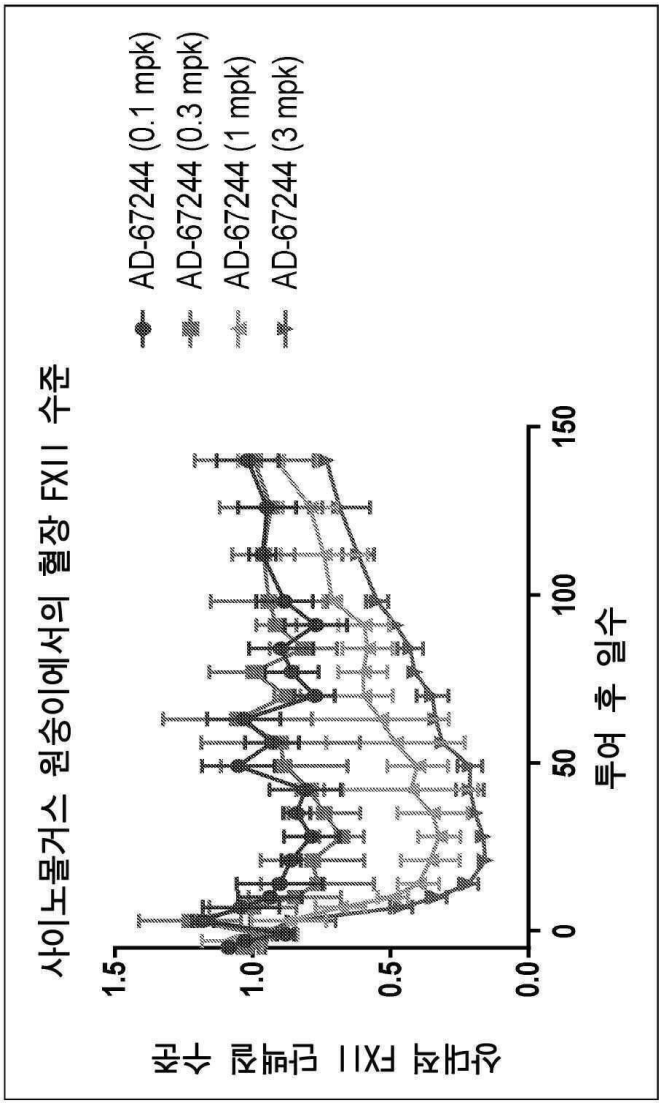
도면10a


귀 염료 추출
좌측 귀(대조군)
우측 귀(처리군)
OD 620 nm
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
대조군
PBS
3
0.5
0.1
ALN-F12 (mg/kg)
C1-INH siRNA (10 mg/kg)

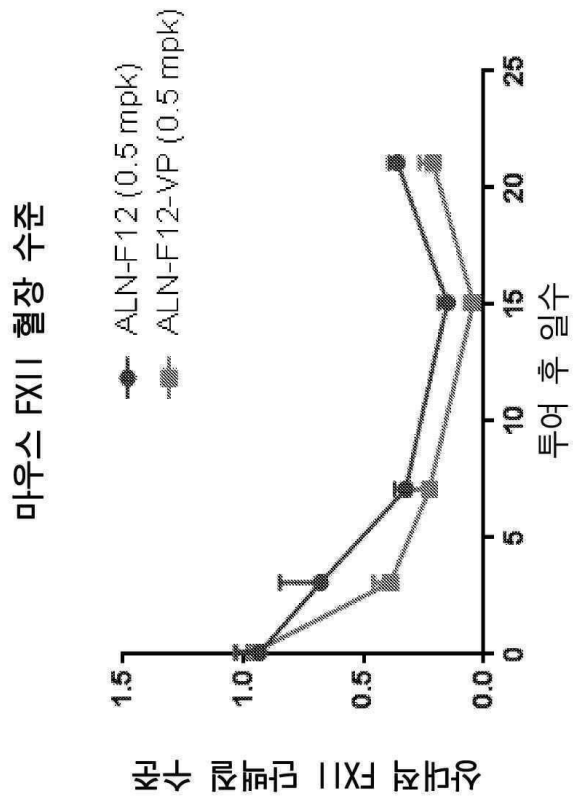
도면10b


F12 mRNA
상대적 F12 mRNA 수준
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
PBS
3
0.5
0.1
ALN-F12 (mg/kg)

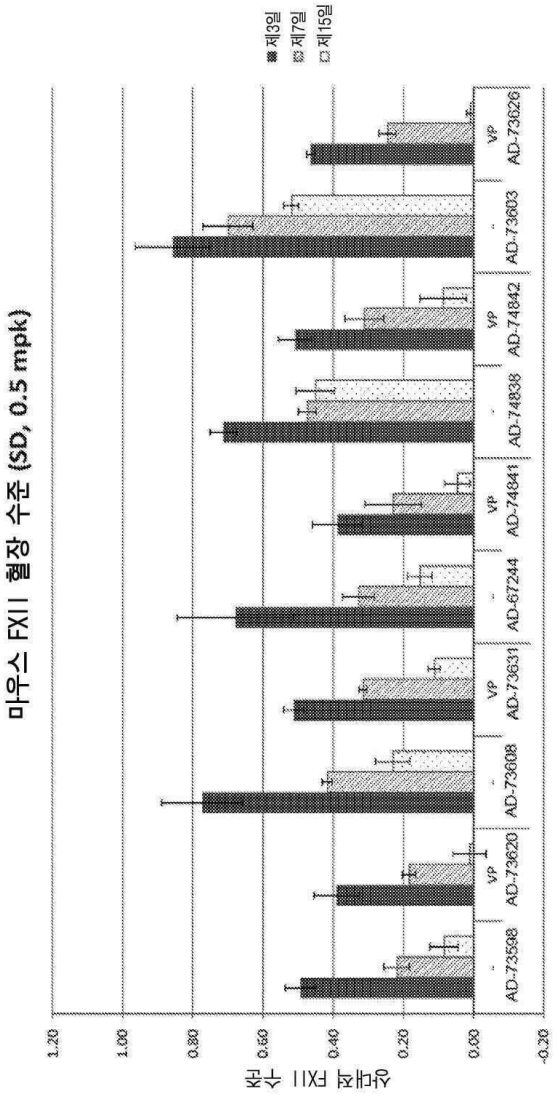
도면11


사이노몰거스 원숭이에서의 혈장 FXII 수준
AD-67244 (0.1 mpk)
AD-67244 (0.3 mpk)
AD-67244 (1 mpk)
AD-67244 (3 mpk)
상대적 FXII 단백질 수준
1.5
1.0
0.5
0.0
0
50
100
150
투여 후 일수

도면12


마우스 FXII 혈장 수준
ALN-F12 (0.5 mpk)
ALN-F12-vP (0.5 mpk)
상대적 FXII 단백질 수준
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
투여 후 일수

도면13



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> FACTOR XII (HAGEMAN FACTOR) (F12), KALLIKREIN B, PLASMA (FLETCHER FACTOR) 1 (KLKB1), AND KININOGEN 1 (KNG1) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-03120

<150> US 62/157,890

<151> 2015-05-06

<150> US 62/260,887

<151> 2015-11-30

<150> US 62/266,958

<151> 2015-12-14

<160> 2344

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 2252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agaacagctt gaagaccgtt catttttaag tgacaagaga ctcacctcca agaagcaatt 60

gtgttttcag aatgatttta ttcaagcaag caacttattt catttccttg tttgctacag 120

tttcctgtgg atgtctgact caactctatg aaaacgcctt cttcagaggt ggggatgtag 180

cttccatgta caccccaaat gcccaatact gccagatgag gtgcacattc cacccaaggt 240

gtttgctatt cagttttctt ccagcaagtt caatcaatga catggagaaa aggtttggtt 300

gcttcttgaa agatagtgtt acaggaaccc tgccaaaagt acatcgaaca ggtgcagttt 360

ctggacattc cttgaagcaa tgtggtcatc aaataagtgc ttgccatcga gacatttata 420

aaggagttga tatgagagga gtcaatttta atgtgtctaa ggttagcagt gttgaagaat 480

gccaaaaaag gtgcaccagt aacattcgct gccagttttt ttcatatgcc acgcaaacat 540

ttcacaaggc agagtaccgg aacaattgcc tattaaagta cagtcccgga ggaacaccta 600

ccgctataaa ggtgctgagt aacgtggaat ctggattctc actgaagccc tgtgcccttt 660

cagaaattgg ttgccacatg aacatcttcc agcatcttgc gttctcagat gtggatgttg 720

ccagggttct cactccagat gcttttgtgt gtcggaccat ctgcacctat caccccaact 780

gcctcttctt tacattctat acaaatgtat ggaaaatcga gtcacaaaga aatgtttgtc 840

ttcttaaaac atctgaaagt ggcacaccaa gttcctctac tcctcaagaa aacaccatat 900

ctggatatag ccttttaacc tgcaaaagaa ctttacctga accctgccat tctaaaattt 960

acccgggagt tgactttgga ggagaagaat tgaatgtgac ttttgttaaa ggagtgaatg 1020

tttgccaaga gacttgcaca aagatgattc gctgtcagtt tttcacttat tctttactcc 1080

cagaagactg taaggaagag aagtgtaagt gtttcttaag attatctatg gatggttctc 1140

caactaggat tgcgtatggg acacaaggga gctctggtta ctctttgaga ttgtgtaaca 1200

ctggggacaa ctctgtctgc acaacaaaaa caagcacacg cattgttgga ggaacaaact 1260

cttcttgggg agagtggccc tggcaggtga gcctgcaggt gaagctgaca gctcagaggc 1320

acctgtgtgg agggtcactc ataggacacc agtgggtcct cactgctgcc cactgctttg 1380

atgggcttcc cctgcaggat gtttggcgca tctatagtgg cattttaaat ctgtcagaca 1440

ttacaaaaga tacacctttc tcacaaataa aagagattat tattcaccaa aactataaag 1500

tctcagaagg gaatcatgat atcgccttga taaaactcca ggctcctttg aattacactg 1560

aattccaaaa accaatatgc ctaccttcca aaggtgacac aagcacaatt tataccaact 1620

gttgggtaac cggatggggc ttctcgaagg agaaaggtga aatccaaaat attctacaaa 1680

aggtaaatat tcctttggta acaaatgaag aatgccagaa aagatatcaa gattataaaa 1740

taacccaacg gatggtctgt gctggctata aagaaggggg aaaagatgct tgtaagggag 1800

attcaggtgg tcccttagtt tgcaaacaca atggaatgtg gcgtttggtg ggcatcacca 1860

gctggggtga aggctgtgcc cgcagggagc aacctggtgt ctacaccaaa gtcgctgagt 1920

acatggactg gattttagag aaaacacaga gcagtgatgg aaaagctcag atgcagtcac 1980

cagcatgaga agcagtccag agtctaggca atttttacaa cctgagttca agtcaaattc 2040

tgagcctggg gggtcctcat ctgcaaagca tggagagtgg catcttcttt gcatcctaag 2100

gacgaaaaac acagtgcact cagagctgct gaggacaatg tctggctgaa gcccgctttc 2160

agcacgccgt aaccaggggc tgacaatgcg aggtcgcaac tgagatctcc atgactgtgt 2220

gttgtgaaat aaaatggtga aagatcaaaa aa 2252

<210> 2

<211> 2252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tttttgatc tttcaccatt ttatttcaca acacacagtc atggagatct cagttgcgac 60

ctcgcattgt cagcccctgg ttacggcgtg ctgaaagcgg gcttcagcca gacattgtcc 120

tcagcagctc tgagtgcact gtgtttttcg tccttaggat gcaaagaaga tgccactctc 180

catgctttgc agatgaggac cccccaggct cagaatttga cttgaactca ggttgtaaaa 240

attgcctaga ctctggactg cttctcatgc tggtgactgc atctgagctt ttccatcact 300

gctctgtgtt ttctctaaaa tccagtccat gtactcagcg actttggtgt agacaccagg 360

ttgctccctg cgggcacagc cttcacccca gctggtgatg cccaccaaac gccacattcc 420

attgtgtttg caaactaagg gaccacctga atctccctta caagcatctt ttcccccttc 480

tttatagcca gcacagacca tccgttgggt tattttataa tcttgatatc ttttctggca 540

ttcttcattt gttaccaaag gaatatttac cttttgtaga atattttgga tttcaccttt 600

ctccttcgag aagccccatc cggttaccca acagttggta taaattgtgc ttgtgtcacc 660

tttggaaggt aggcatattg gtttttggaa ttcagtgtaa ttcaaaggag cctggagttt 720

tatcaaggcg atatcatgat tcccttctga gactttatag ttttggtgaa taataatctc 780

ttttatttgt gagaaaggtg tatcttttgt aatgtctgac agatttaaaa tgccactata 840

gatgcgccaa acatcctgca ggggaagccc atcaaagcag tgggcagcag tgaggaccca 900

ctggtgtcct atgagtgacc ctccacacag gtgcctctga gctgtcagct tcacctgcag 960

gctcacctgc cagggccact ctccccaaga agagtttgtt cctccaacaa tgcgtgtgct 1020

tgtttttgtt gtgcagacag agttgtcccc agtgttacac aatctcaaag agtaaccaga 1080

gctcccttgt gtcccatacg caatcctagt tggagaacca tccatagata atcttaagaa 1140

acacttacac ttctcttcct tacagtcttc tgggagtaaa gaataagtga aaaactgaca 1200

gcgaatcatc tttgtgcaag tctcttggca aacattcact cctttaacaa aagtcacatt 1260

caattcttct cctccaaagt caactcccgg gtaaatttta gaatggcagg gttcaggtaa 1320

agttcttttg caggttaaaa ggctatatcc agatatggtg ttttcttgag gagtagagga 1380

acttggtgtg ccactttcag atgttttaag aagacaaaca tttctttgtg actcgatttt 1440

ccatacattt gtatagaatg taaagaagag gcagttgggg tgataggtgc agatggtccg 1500

acacacaaaa gcatctggag tgagaaccct ggcaacatcc acatctgaga acgcaagatg 1560

ctggaagatg ttcatgtggc aaccaatttc tgaaagggca cagggcttca gtgagaatcc 1620

agattccacg ttactcagca cctttatagc ggtaggtgtt cctccgggac tgtactttaa 1680

taggcaattg ttccggtact ctgccttgtg aaatgtttgc gtggcatatg aaaaaaactg 1740

gcagcgaatg ttactggtgc acctttttg gcattcttca acactgctaa ccttagacac 1800

attaaaattg actcctctca tatcaactcc tttataaatg tctcgatggc aagcacttat 1860

ttgatgacca cattgcttca aggaatgtcc agaaactgca cctgttcgat gtacttttgg 1920

cagggttcct gtaacactat ctttcaagaa gcaaccaaac cttttctcca tgtcattgat 1980

tgaacttgct ggaagaaaac tgaatagcaa acaccttggg tggaatgtgc acctcatctg 2040

gcagtattgg gcatttgggg tgtacatgga agctacatcc ccacctctga agaaggcgtt 2100

ttcatagagt tgagtcagac atccacagga aactgtagca aacaaggaaa tgaaataagt 2160

tgcttgcttg aataaaatca ttctgaaaac acaattgctt cttggaggtg agtctcttgt 2220

cacttaaaaa tgaacggtct tcaagctgtt ct 2252

<210> 3

<211> 2472

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

agaccgccct cggtgccata ttcagagggc ttgaagacca tcttcatgtg aagactccct 60

ctcctccaga accacaacgt gaccatcctt ccaggatgat tttattcaac cgagtgggtt 120

attttgtttc cttgtttgct accgtctcct gtgggtgtat gactcaactg tataaaaata 180

ccttcttcag aggtggggat ctagctgcca tctacacccc agatgcccag tactgtcaga 240

agatgtgcac ttttcacccc aggtgcctgc tgttcagctt tctcgccgtg actccaccca 300

aagagacaaa taaacggttt ggttgcttca tgaaagagag cattacaggg actttgccaa 360

gaatacaccg gacaggggcc atttctggtc attctttaaa gcagtgtggc catcaaataa 420

gtgcttgcca ccgagacata tacaaaggac ttgatatgag agggtccaac tttaatatct 480

ctaagaccga caatattgaa gaatgccaga aactgtgcac aaataatttt cactgccaat 540

ttttcacata tgctacaagt gcattttaca gaccagagta ccggaagaag tgcctgctga 600

agcacagtgc aagcggaaca cccaccagca taaagtcagc ggacaacctg gtgtctggat 660

tctcactgaa gtcctgtgcg ctttcggaga taggttgccc catggatatt ttccagcact 720

ctgcctttgc agacctgaat gtaagccagg tcatcacccc cgatgccttt gtgtgtcgca 780

ccatctgcac cttccatccc aactgccttt tcttcacgtt ctacacgaat gaatgggaga 840

cagaatcaca gagaaatgtt tgttttctta agacgtctaa aagtggaaga ccaagtcccc 900

ctattcctca agaaaacgct atatctggat atagtctcct cacctgcaga aaaactcgcc 960

ctgaaccctg ccattccaaa atttactctg gagttgactt tgaaggggaa gaactgaatg 1020

tgaccttcgt gcaaggagca gatgtctgcc aagagacttg tacaaagaca atccgctgcc 1080

agtttttat ttactcctta ctccccccaag actgcaagga ggaggggtgt aaatgttcct 1140

taaggttatc cacagatggc tccccaacta ggatcaccta tggcatgcag gggagctccg 1200

gttattctct gagattgtgt aaacttgtgg acagccctga ctgtacaaca aaaataaatg 1260

cacgtattgt gggaggaaca aacgcttctt taggggagtg gccatggcag gtcagcctgc 1320

aagtgaagct ggtatctcag acccatttgt gtggagggtc catcattggt cgccaatggg 1380

tactgacagc tgcccattgc tttgatggaa ttccctatcc agatgtgtgg cgtatatatg 1440

gcggaattct tagtctgtcc gagattacga aagaaacgcc ttcctcgaga ataaaggagc 1500

ttattattca tcaggaatac aaagtctcag aaggcaatta tgatattgcc ttaataaagc 1560

ttcagacgcc cctgaattat actgaattcc aaaaaccaat atgcctgcct tccaaagctg 1620

acacaaatac aatttatacc aactgttggg tgactggatg gggctacacg aaggaacaag 1680

gtgaaacgca aaatattcta caaaaggcta ctattccttt ggtaccaaat gaagaatgcc 1740

agaaaaaata cagagattat gttataaaca agcagatgat ctgtgctggc tacaaagaag 1800

gcggaacaga cgcttgtaag ggagattccg gtggcccctt agtctgtaaa cacagtggac 1860

ggtggcagtt ggtgggtatc accagctggg gtgaaggctg cgcccgcaag gaccaaccag 1920

gagtctacac caaagtttct gagtacatgg actggatatt ggagaagaca cagagcagtg 1980

atgtaagagc tctggagaca tcttcagcct gaggaggctg ggtaccaagg aggaagaacc 2040

cagctggctt taccacctgc cctcaaggca aactagagct ccaggattct cggctgtaaa 2100

atgttgataa tggtgtctac ctcacatccg tatcattgga ttgaaaattc aagtgtagat 2160

atagttgctg aagacagcgt tttgctcaag tgtgtttcct gccttgagtc acaggagctc 2220

caatgggagc attacaaaga tcaccaagct tgttaggaaa gagaatgatc aaagggtttt 2280

attaggtaat gaaatgtcta gatgtgatgc aattgaaaaa aagaccccag attctagcac 2340

agtccttggg accattctca tgtaactgtt gactctggac ctcagcagat ctcagagtta 2400

cctgtccact tctgacattt gtttattaga gcctgatgct attctttcaa gtggagcaaa 2460

aaaaaaaaaa aa 2472

<210> 4

<211> 2472

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 4

ttttttttt ttttgctcc acttgaaaga atagcatcag gctctaataa acaaatgtca 60

gaagtggaca ggtaactctg agatctgctg aggtccagag tcaacagtta catgagaatg 120

gtcccaagga ctgtgctaga atctggggtc tttttttcaa ttgcatcaca tctagacatt 180

tcattaccta ataaaaccct ttgatcattc tctttcctaa caagcttggt gatctttgta 240

atgctcccat tggagctcct gtgactcaag gcaggaaaca cacttgagca aaacgctgtc 300

ttcagcaact atatctacac ttgaattttc aatccaatga tacggatgtg aggtagacac 360

cattatcaac attttacagc cgagaatcct ggagctctag tttgccttga gggcaggtgg 420

taaagccagc tgggttcttc ctccttggta cccagcctcc tcaggctgaa gatgtctcca 480

gagctcttac atcactgctc tgtgtcttct ccaatatcca gtccatgtac tcagaaactt 540

tggtgtagac tcctggttgg tccttgcggg cgcagccttc accccagctg gtgataccca 600

ccaactgcca ccgtccactg tgtttacaga ctaaggggcc accggaatct cccttacaag 660

cgtctgttcc gccttctttg tagccagcac agatcatctg cttgtttata acataatctc 720

tgtatttttt ctggcattct tcatttggta ccaaaggaat agtagccttt tgtagaatat 780

tttgcgtttc accttgttcc ttcgtgtagc cccatccagt cacccaacag ttggtataaa 840

ttgtatttgt gtcagctttg gaaggcaggc atattggttt ttggaattca gtataattca 900

ggggcgtctg aagctttatt aaggcaatat cataattgcc ttctgagact ttgtattcct 960

gatgaataat aagctccttt attctcgagg aaggcgtttc tttcgtaatc tcggacagac 1020

taagaattcc gccatatata cgccacacat ctggataggg aattccatca aagcaatggg 1080

cagctgtcag tacccattgg cgaccaatga tggaccctcc acacaaatgg gtctgagata 1140

ccagcttcac ttgcaggctg acctgccatg gccactcccc taaagaagcg tttgttcctc 1200

ccacaatacg tgcatttatt tttgttgtac agtcagggct gtccacaagt ttacacaatc 1260

tcagagaata accggagctc ccctgcatgc cataggtgat cctagttggg gagccatctg 1320

tggataacct taaggaacat ttacacccct cctccttgca gtcttggggg agtaaggagt 1380

aaataaaaaa ctggcagcgg attgtctttg tacaagtctc ttggcagaca tctgctcctt 1440

gcacgaaggt cacattcagt tcttcccctt caaagtcaac tccagagtaa attttggaat 1500

ggcagggttc agggcgagtt tttctgcagg tgaggagact atatccagat atagcgtttt 1560

cttgaggaat agggggactt ggtcttccac ttttagacgt cttaagaaaa caaacatttc 1620

tctgtgattc tgtctcccat tcattcgtgt agaacgtgaa gaaaaggcag ttgggatgga 1680

aggtgcagat ggtgcgacac acaaaggcat cgggggtgat gacctggctt acattcaggt 1740

ctgcaaaggc agagtgctgg aaaatatcca tggggcaacc tatctccgaa agcgcacagg 1800

acttcagtga gaatccagac accaggttgt ccgctgactt tatgctggtg ggtgttccgc 1860

ttgcactgtg cttcagcagg cacttcttcc ggtactctgg tctgtaaaat gcacttgtag 1920

catatgtgaa aaattggcag tgaaaattat ttgtgcacag tttctggcat tcttcaatat 1980

tgtcggtctt agagatatta aagttggacc ctctcatatc aagtcctttg tatatgtctc 2040

ggtggcaagc acttatttga tggccacact gctttaaaga atgaccagaa atggcccctg 2100

tccggtgtat tcttggcaaa gtccctgtaa tgctctcttt catgaagcaa ccaaaccgtt 2160

tatttgtctc tttgggtgga gtcacggcga gaaagctgaa cagcaggcac ctggggtgaa 2220

aagtgcacat cttctgacag tactgggcat ctggggtgta gatggcagct agatccccac 2280

ctctgaagaa ggtattttta tacagttgag tcatacaccc acaggagacg gtagcaaaca 2340

aggaaacaaa ataacccact cggttgaata aaatcatcct ggaaggatgg tcacgttgtg 2400

gttctggagg agagggagtc ttcacatgaa gatggtcttc aagccctctg aatatggcac 2460

cgagggcggt ct 2472

<210> 5

<211> 2513

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 5

tgaagactag cttcatgtga agactccttc tcctccagca gcacaaagca accatccttc 60

caggatgatt ttattcaaac aagtgggtta ttttgtttcc ttgttcgcta cagtttcctg 120

tgggtgtctg tcacaactgt atgcaaatac cttcttcaga ggtggggatc tggctgccat 180

ctacaccccg gatgcccagc actgtcagaa gatgtgcacg tttcacccca ggtgcctgct 240

cttcagcttc cttgccgtga gtccaaccaa ggagacagat aaaaggtttg ggtgcttcat 300

gaaagagagc attacaggga ctttgccaag aatacaccgg acaggggcca tttctggtca 360

ttctttaaaa cagtgtggcc atcaattaag tgcttgccac caagacatat acgaaggact 420

ggatatgaga gggtccaact ttaatatatc taagaccgac agtattgaag aatgccagaa 480

actgtgcaca aataatattc actgccaatt tttcacatat gctacaaaag catttcacag 540

accagagtac aggaagagtt gcctgctgaa gcgcagttca agtggaacgc ccaccagtat 600

aaagccagtg gacaacctgg tgtctggatt ctcactgaag tcctgtgctc tctcagagat 660

cggttgcccc atggatattt tccagcactt tgcctttgca gacctgaatg taagccatgt 720

cgtcaccccc gatgccttcg tgtgtcgcac cgtttgcacc ttccatccca actgcctctt 780

cttcacattc tacacgaatg agtgggagac ggaatcacag aggaatgttt gttttcttaa 840

gacatctaaa agtggaagac caagtccccc tattattcaa gaaaatgctg tatctggata 900

cagtctcttc acctgcagaa aagctcgccc tgaaccctgc catttcaaga tttactctgg 960

agttgccttc gaaggggaag aactgaacgc gaccttcgtg cagggagcag atgcgtgcca 1020

agagacttgt acaaagacca tccgctgtca gtttttact tactcattgc ttccccaaga 1080

ctgcaaggca gaggggtgta aatgttcctt aaggttatcc acggatggct ctccaactag 1140

gatcacctat gaggcacagg ggagctctgg ttattctctg agactgtgta aagttgtgga 1200

gagctctgac tgtacgacaa aaataaatgc acgtattgtg ggaggaacaa actcttcttt 1260

aggagagtgg ccatggcagg tcagcctgca agtaaagttg gtttctcaga atcatatgtg 1320

tggagggtcc atcattggac gccaatggat actgacggct gcccattgct ttgatgggat 1380

tccctatcca gacgtgtggc gtatatatgg cgggattctt aatctgtcag agattacaaa 1440

caaaacgcct ttctcaagta taaaggagct tattattcat cagaaataca aaatgtcaga 1500

aggcagttac gatattgcct taataaagct tcagacaccg ttgaattata ctgaattcca 1560

aaaaccaata tgcctgcctt ccaaagctga cacaaataca atttatacca actgctgggt 1620

gactggatgg ggctacacaa aggaacgagg tgagacccaa aatattctac aaaaggcaac 1680

tattcccttg gtaccaaatg aagaatgcca gaaaaaatat agagattatg ttataaccaa 1740

gcagatgatc tgtgctggct acaaagaagg tggaatagat gcttgtaagg gagattccgg 1800

tggcccctta gtttgcaaac atagtggaag gtggcagttg gtgggtatca ccagctgggg 1860

cgaaggctgt gcccgcaagg agcaaccagg agtctacacc aaagttgctg agtacattga 1920

ctggatattg gagaagatac agagcagcaa ggaaagagct ctggagacat ctccagcatg 1980

aggaggctgg gtactgatgg ggaagagccc agctggcacc agctttacca cctgccctca 2040

agtcctacta gagctccaga gttctcttct gcaaaatgtc gatagtggtg tctacctcgc 2100

atccttacca taggattaaa agtccaaatg tagacacagt tgctaaagac agcgccatgc 2160

tcaagcgtgc ttcctgcctt gagcaacagg aacgccaatg agaactatcc aaagattacc 2220

aagcctgttt ggaaataaaa tggtcaaagg atttttatta ggtagtgaaa ttaggtagtt 2280

gtccttggaa ccattctcat gtaactgttg actctggacc tcagcagatc acagttacct 2340

tctgtccact tctgacattt gtgtactgga acctgatgct gttcttccac ttggagcaaa 2400

gaactgagaa acctggttct atccattggg aaaaagagat ctttgtaaca tttcctttac 2460

aataaaaaga tgttctactt ggacttgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2513

<210> 6

<211> 2513

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 6

ttttttttt ttttttttt ttttttcaag tccaagtaga acatcttttt attgtaaagg 60

aaatgttaca aagatctctt tttcccaatg gatagaacca ggtttctcag ttctttgctc 120

caagtggaag aacagcatca ggttccagta cacaaatgtc agaagtggac agaaggtaac 180

tgtgatctgc tgaggtccag agtcaacagt tacatgagaa tggttccaag gacaactacc 240

taatttcact acctaataaa aatcctttga ccattttatt tccaaacagg cttggtaatc 300

tttggatagt tctcattggc gttcctgttg ctcaaggcag gaagcacgct tgagcatggc 360

gctgtcttta gcaactgtgt ctacatttgg acttttaatc ctatggtaag gatgcgaggt 420

agacaccact atcgacattt tgcagaagag aactctggag ctctagtagg acttgagggc 480

aggtggtaaa gctggtgcca gctgggctct tccccatcag tacccagcct cctcatgctg 540

gagatgtctc cagagctctt tccttgctgc tctgtatctt ctccaatatc cagtcaatgt 600

actcagcaac tttggtgtag actcctggtt gctccttgcg ggcacagcct tcgccccagc 660

tggtgatacc caccaactgc caccttccac tatgtttgca aactaagggg ccaccggaat 720

ctcccttaca agcatctatt ccaccttctt tgtagccagc acagatcatc tgcttggtta 780

taacataatc tctatatttt ttctggcatt cttcatttgg taccaaggga atagttgcct 840

tttgtagaat attttgggtc tcacctcgtt cctttgtgta gccccatcca gtcacccagc 900

agttggtata aattgtattt gtgtcagctt tggaaggcag gcatattggt ttttggaatt 960

cagtataatt caacggtgtc tgaagcttta ttaaggcaat atcgtaactg ccttctgaca 1020

ttttgtattt ctgatgaata ataagctcct ttatacttga gaaaggcgtt ttgtttgtaa 1080

tctctgacag attaagaatc ccgccatata tacgccacac gtctggatag ggaatcccat 1140

caaagcaatg ggcagccgtc agtatccatt ggcgtccaat gatggaccct ccacacatat 1200

gattctgaga aaccaacttt acttgcaggc tgacctgcca tggccactct cctaaagaag 1260

agtttgttcc tcccacaata cgtgcattta tttttgtcgt acagtcagag ctctccacaa 1320

ctttacacag tctcagagaa taaccagagc tcccctgtgc ctcataggtg atcctagttg 1380

gagagccatc cgtggataac cttaaggaac atttacaccc ctctgccttg cagtcttggg 1440

gaagcaatga gtaagtaaaa aactgacagc ggatggtctt tgtacaagtc tcttggcacg 1500

catctgctcc ctgcacgaag gtcgcgttca gttcttcccc ttcgaaggca actccagagt 1560

aaatcttgaa atggcagggt tcagggcgag cttttctgca ggtgaagaga ctgtatccag 1620

atacagcatt ttcttgaata ataggggggac ttggtcttcc acttttagat gtcttaagaa 1680

aacaaacatt cctctgtgat tccgtctccc actcattcgt gtagaatgtg aagaagaggc 1740

agttgggatg gaaggtgcaa acggtgcgac acacgaaggc atcgggggtg acgacatggc 1800

ttacattcag gtctgcaaag gcaaagtgct ggaaaatatc catggggcaa ccgatctctg 1860

agagagcaca ggacttcagt gagaatccag acaccaggtt gtccactggc tttatactgg 1920

tgggcgttcc acttgaactg cgcttcagca ggcaactctt cctgtactct ggtctgtgaa 1980

atgcttttgt agcatatgtg aaaaattggc agtgaatatt atttgtgcac agtttctggc 2040

attcttcaat actgtcggtc ttagatatat taaagttgga ccctctcata tccagtcctt 2100

cgtatatgtc ttggtggcaa gcacttaatt gatggccaca ctgttttaaa gaatgaccag 2160

aaatggcccc tgtccggtgt attcttggca aagtccctgt aatgctctct ttcatgaagc 2220

acccaaacct tttatctgtc tccttggttg gactcacggc aaggaagctg aagagcaggc 2280

acctggggtg aaacgtgcac atcttctgac agtgctgggc atccggggtg tagatggcag 2340

ccagatcccc acctctgaag aaggtatttg catacagttg tgacagacac ccacaggaaa 2400

ctgtagcgaa caaggaaaca aaataaccca cttgtttgaa taaaatcatc ctggaaggat 2460

ggttgctttg tgctgctgga ggagaaggag tcttcacatg aagctagtct tca 2513

<210> 7

<211> 2115

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 7

tttctttgtt cttcccattt ccatattcat aactcttttc tcatcttctc cacgtgagtt 60

tgtgaactag aaattggata gtcattctct gatcctacat gttaaacttg tagagaaaac 120

ccagattgta tgtgaggatc atcatcttaa aagtggaggt ttggctgctt cttgaaagat 180

agtgttacag gaaccttgcc aaaagtacgt cgagcaggtg caatttctgg acattcctta 240

aagcagtgtg gtcatcaaat aagtgcttgc caccgagaca tttataaagg aattgatatg 300

agaggagtca attttaatgt atctaaggtt agcagtgttg aagaatgcca aaaaaggtgc 360

accaataaca ttcgctgcca atttttttca tatgccacac aaacatttca caatgcagag 420

taccggaaca cttgcctctt aaagcacagt cccggaggaa cgcctaccac tataaaggtg 480

ctgaataacg tggaatctgg attctcactg aagccttgtg ccctttcaga aattggttgt 540

cacatgaaca tcttccagca tcttgccttc tcggatgtgg atgttgccag agttctcgcc 600

ccagatgctt ttgtgtgtcg aaccatctgc acctatcatc ccagctgcct cttctttacg 660

ttctatacga atgcatggaa gatcgagtca caaagaaatg tttgttttct taaaacatct 720

gaaagtggca caccaagttc ctctactcct caagaaaaca ccacatctgg atacagcctt 780

ttaacctgca aaagaacttt acctgaaccc tgccattcta aaatttaccc gggagttgac 840

tttggaggag aagaattgaa tgtgactttc gttaaaggag tgaatgtttg ccaagagact 900

tgtacaaaga tgattcgctg tcagtttttc acttattctt tactcccaga agactgtaag 960

gaggagaagt gtaagtgttt cttaagatta tcttcggatg gttctccaac taggattaca 1020

tatgggacac aagggagctc tggttactct ttgagattgt gtaacactgg ggacagctct 1080

gtctgcacaa caaaaacaag ctcacgcatt gttggaggaa caaactcttc ttggggagag 1140

tggccctggc aagtgagcct gcaggtgaag ctgatggctc agaggcacct gtgtggaggg 1200

tcactcatag gacaccagtg ggtcctcact gctgcccact gctttgatgg gcttccctta 1260

ccggatgttt ggcgcattta tagtggcatt ttaaatctgt cagacattac aaaagaaaca 1320

cctttctcac aaataaaaga gatcattatt caccaaaact atagaatctc agaagggaat 1380

catgatatcg ccttaataaa actccaggct cctttgaatt acactgaatt ccaaaaacca 1440

atatgcctac cttccaaagg tgacacaaac acaatttata ccaactgttg ggtaactgga 1500

tggggcttct cgaaggaaaa aggtgaaatc caagatattc tacaaaaggt aaatattcct 1560

ttggtaacaa atgaagaatg ccagaaaaga tatcaagatt ataaaataac ccaacggatg 1620

gtctgtgctg gctataaaga agggggaaaa gatgcttgta agggagattc agggggtccc 1680

ttagcttgca aacacaatgg aatgtggcgt ttggtgggca tcaccagctg gggcgaaggc 1740

tgtgcccgca gggagcaacc tggtgtctac accaaagtcg ctgagtacat ggactggatt 1800

ttagagaaaa cacagagcag tgatggaaac gctcggatgc aggcgccagc atgaggagca 1860

gcccagagtc ttggcgagtt ttacaacctg ggttcaagtc aaattctgag cctgggggtc 1920

ctcatctgca aagcatggag agtggcatct actttgcatc ctgtcataag gacaaaagac 1980

agtgcactca gagctgctga ggacaatgtt ttgctgaagc cagctttcag cattcagtaa 2040

ctgggagctg ataatgtgaa gtcgcaaccg agatctccat gattgtgtgt cgtaaaataa 2100

aatggtaaaa gatca 2115

<210> 8

<211> 2115

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 8

tgatctttta ccattttatt ttacgacaca caatcatgga gatctcggtt gcgacttcac 60

attatcagct cccagttact gaatgctgaa agctggcttc agcaaaacat tgtcctcagc 120

agctctgagt gcactgtctt ttgtccttat gacaggatgc aaagtagatg ccactctcca 180

tgctttgcag atgaggaccc ccaggctcag aatttgactt gaacccaggt tgtaaaactc 240

gccaagactc tgggctgctc ctcatgctgg cgcctgcatc cgagcgtttc catcactgct 300

ctgtgttttc tctaaaatcc agtccatgta ctcagcgact ttggtgtaga caccaggttg 360

ctccctgcgg gcacagcctt cgccccagct ggtgatgccc accaaacgcc acattccatt 420

gtgtttgcaa gctaagggac cccctgaatc tcccttacaa gcatcttttc ccccttcttt 480

atagccagca cagaccatcc gttgggttat tttataatct tgatatcttt tctggcattc 540

ttcatttgtt accaaaggaa tatttacctt ttgtagaata tcttggattt caccttttc 600

cttcgagaag ccccatccag ttacccaaca gttggtataa attgtgtttg tgtcaccttt 660

ggaaggtagg catattggtt tttggaattc agtgtaattc aaaggagcct ggagttttat 720

taaggcgata tcatgattcc cttctgagat tctatagttt tggtgaataa tgatctcttt 780

tatttgtgag aaaggtgttt cttttgtaat gtctgacaga tttaaaatgc cactataaat 840

gcgccaaaca tccggtaagg gaagcccatc aaagcagtgg gcagcagtga ggacccactg 900

gtgtcctatg agtgaccctc cacacaggtg cctctgagcc atcagcttca cctgcaggct 960

cacttgccag ggccactctc cccaagaaga gtttgttcct ccaacaatgc gtgagcttgt 1020

ttttgttgtg cagacagagc tgtccccagt gttacacaat ctcaaagagt aaccagagct 1080

cccttgtgtc ccatatgtaa tcctagttgg agaaccatcc gaagataatc ttaagaaaca 1140

cttacacttc tcctccttac agtcttctgg gagtaaagaa taagtgaaaa actgacagcg 1200

aatcatcttt gtacaagtct cttggcaaac attcactcct ttaacgaaag tcacattcaa 1260

ttcttctcct ccaaagtcaa ctcccgggta aattttagaa tggcagggtt caggtaaagt 1320

tcttttgcag gttaaaaggc tgtatccaga tgtggtgttt tcttgaggag tagaggaact 1380

tggtgtgcca ctttcagatg ttttaagaaa acaaacattt ctttgtgact cgatcttcca 1440

tgcattcgta tagaacgtaa agaagaggca gctgggatga taggtgcaga tggttcgaca 1500

cacaaaagca tctggggcga gaactctggc aacatccaca tccgagaagg caagatgctg 1560

gaagatgttc atgtgacaac caatttctga aagggcacaa ggcttcagtg agaatccaga 1620

ttccacgtta ttcagcacct ttatagtggt aggcgttcct ccgggactgt gctttaagag 1680

gcaagtgttc cggtactctg cattgtgaaa tgtttgtgtg gcatatgaaa aaaattggca 1740

gcgaatgtta ttggtgcacc ttttttggca ttcttcaaca ctgctaacct tagatacatt 1800

aaaattgact cctctcatat caattccttt ataaatgtct cggtggcaag cacttatttg 1860

atgaccacac tgctttaagg aatgtccaga aattgcacct gctcgacgta cttttggcaa 1920

ggttcctgta acactatctt tcaagaagca gccaaacctc cacttttaag atgatgatcc 1980

tcacatacaa tctgggtttt ctctacaagt ttaacatgta ggatcagaga atgactatcc 2040

aatttctagt tcacaaactc acgtggagaa gatgagaaaa gagttatgaa tatggaaatg 2100

ggaagaacaa agaaa 2115

<210> 9

<211> 2060

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

ctattgatct ggactcctgg ataggcagct ggaccaacgg acggatgcca tgagggctct 60

gctgctcctg gggttcctgc tggtgagctt ggagtcaaca ctttcgattc caccttggga 120

agcccccaag gagcataagt acaaagctga agagcacaca gtcgttctca ctgtcaccgg 180

ggagccctgc cacttcccct tccagtacca ccggcagctg taccacaaat gtacccacaa 240

gggccggcca ggccctcagc cctggtgtgc taccaccccc aactttgatc aggaccagcg 300

atggggatac tgtttggagc ccaagaaagt gaaagaccac tgcagcaaac acagcccctg 360

ccagaaagga gggacctgtg tgaacatgcc aagcggcccc cactgtctct gtccacaaca 420

cctcactgga aaccactgcc agaaagagaa gtgctttgag cctcagcttc tccggttttt 480

ccacaagaat gagatatggt atagaactga gcaagcagct gtggccagat gccagtgcaa 540

gggtcctgat gcccactgcc agcggctggc cagccaggcc tgccgcacca acccgtgcct 600

ccatgggggt cgctgcctag aggtggaggg ccaccgcctg tgccactgcc cggtgggcta 660

caccggagcc ttctgcgacg tggacaccaa ggcaagctgc tatgatggcc gcgggctcag 720

ctaccgcggc ctggccagga ccacgctctc gggtgcgccc tgtcagccgt gggcctcgga 780

ggccacctac cggaacgtga ctgccgagca agcgcggaac tggggactgg gcggccacgc 840

cttctgccgg aacccggaca acgacatccg cccgtggtgc ttcgtgctga accgcgaccg 900

gctgagctgg gagtactgcg acctggcaca gtgccagacc ccaacccagg cggcgcctcc 960

gaccccggtg tcccctaggc ttcatgtccc actcatgccc gcgcagccgg caccgccgaa 1020

gcctcagccc acgacccgga ccccgcctca gtcccagacc ccgggagcct tgccggcgaa 1080

gcgggagcag ccgccttccc tgaccaggaa cggcccactg agctgcgggc agcggctccg 1140

caagagtctg tcttcgatga cccgcgtcgt tggcgggctg gtggcgctac gcggggcgca 1200

cccctacatc gccgcgctgt actggggcca cagtttctgc gccggcagcc tcatcgcccc 1260

ctgctgggtg ctgacggccg ctcactgcct gcaggaccgg cccgcacccg aggatctgac 1320

ggtggtgctc ggccaggaac gccgtaacca cagctgtgag ccgtgccaga cgttggccgt 1380

gcgctcctac cgcttgcacg aggccttctc gcccgtcagc taccagcacg acctggctct 1440

gttgcgcctt caggaggatg cggacggcag ctgcgcgctc ctgtcgcctt acgttcagcc 1500

ggtgtgcctg ccaagcggcg ccgcgcgacc ctccgagacc acgctctgcc aggtggccgg 1560

ctggggccac cagttcgagg gggcggagga atatgccagc ttcctgcagg aggcgcaggt 1620

accgttcctc tccctggagc gctgctcagc cccggacgtg cacggatcct ccatcctccc 1680

cggcatgctc tgcgcagggt tcctcgaggg cggcaccgat gcgtgccagg gtgattccgg 1740

aggcccgctg gtgtgtgagg accaagctgc agagcgccgg ctcaccctgc aaggcatcat 1800

cagctgggga tcgggctgtg gtgaccgcaa caagccaggc gtctacaccg atgtggccta 1860

ctacctggcc tggatccggg agcacaccgt ttcctgattg ctcagggact catctttccc 1920

tccttggtga ttccgcagtg agagagtggc tggggcatgg aaggcaagat tgtgtcccat 1980

tcccccagtg cggccagctc cgcgccagga tggcgcagga actcaataaa gtgctttgaa 2040

aatgctgaga aaaaaaaaaa 2060

<210> 10

<211> 2060

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

tttttttttt tctcagcatt ttcaaagcac tttattgagt tcctgcgcca tcctggcgcg 60

gagctggccg cactggggga atgggacaca atcttgcctt ccatgcccca gccactctct 120

cactgcggaa tcaccaagga gggaaagatg agtccctgag caatcaggaa acggtgtgct 180

cccggatcca ggccaggtag taggccacat cggtgtagac gcctggcttg ttgcggtcac 240

cacagcccga tccccagctg atgatgcctt gcagggtgag ccggcgctct gcagcttggt 300

cctcacacac cagcgggcct ccggaatcac cctggcacgc atcggtgccg ccctcgagga 360

accctgcgca gagcatgccg gggaggatgg aggatccgtg cacgtccggg gctgagcagc 420

gctccaggga gaggaacggt acctgcgcct cctgcaggaa gctggcatat tcctccgccc 480

cctcgaactg gtggccccag ccggccacct ggcagagcgt ggtctcggag ggtcgcgcgg 540

cgccgcttgg caggcacacc ggctgaacgt aaggcgacag gagcgcgcag ctgccgtccg 600

catcctcctg aaggcgcaac agagccaggt cgtgctggta gctgacgggc gagaaggcct 660

cgtgcaagcg gtaggagcgc acggccaacg tctggcacgg ctcacagctg tggttacggc 720

gttcctggcc gagcaccacc gtcagatcct cgggtgcggg ccggtcctgc aggcagtgag 780

cggccgtcag cacccagcag ggggcgatga ggctgccggc gcagaaactg tggccccagt 840

acagcgcggc gatgtagggg tgcgccccgc gtagcgccac cagcccgcca acgacgcggg 900

tcatcgaaga cagactcttg cggagccgct gcccgcagct cagtgggccg ttcctggtca 960

gggaaggcgg ctgctcccgc ttcgccggca aggctcccgg ggtctgggac tgaggcgggg 1020

tccgggtcgt gggctgaggc ttcggcggtg ccggctgcgc gggcatgagt gggacatgaa 1080

gcctagggga caccggggtc ggaggcgccg cctgggttgg ggtctggcac tgtgccaggt 1140

cgcagtactc ccagctcagc cggtcgcggt tcagcacgaa gcaccacggg cggatgtcgt 1200

tgtccgggtt ccggcagaag gcgtggccgc ccagtcccca gttccgcgct tgctcggcag 1260

tcacgttccg gtaggtggcc tccgaggccc acggctgaca gggcgcaccc gagagcgtgg 1320

tcctggccag gccgcggtag ctgagcccgc ggccatcata gcagcttgcc ttggtgtcca 1380

cgtcgcagaa ggctccggtg tagcccaccg ggcagtggca caggcggtgg ccctccacct 1440

ctaggcagcg acccccatgg aggcacgggt tggtgcggca ggcctggctg gccagccgct 1500

ggcagtgggc atcaggaccc ttgcactggc atctggccac agctgcttgc tcagttctat 1560

accatatctc attcttgtgg aaaaaccgga gaagctgagg ctcaaagcac ttctctttct 1620

ggcagtggtt tccagtgagg tgttgtggac agagacagtg ggggccgctt ggcatgttca 1680

cacaggtccc tcctttctgg caggggctgt gtttgctgca gtggtctttc actttcttgg 1740

gctccaaaca gtatccccat cgctggtcct gatcaaagtt gggggtggta gcacaccagg 1800

gctgagggcc tggccggccc ttgtgggtac atttgtggta cagctgccgg tggtactgga 1860

aggggaagtg gcagggctcc ccggtgacag tgagaacgac tgtgtgctct tcagctttgt 1920

acttatgctc cttgggggct tcccaaggtg gaatcgaaag tgttgactcc aagctcacca 1980

gcaggaaccc caggagcagc agagccctca tggcatccgt ccgttggtcc agctgcctat 2040

ccaggagtcc agatcaatag 2060

<210> 11

<211> 2198

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 11

ttcctgactc aagtccagag cttccctacc ttgcttctaa ggtgaccaag gaagtcagtc 60

cacttggctt tccataaaca gcctgtgccc caccaggctc agggggggcag cttgaccaat 120

ccctatttcc aagacctttg gccaacccta ttgatctgga ctcctgggca gacagttgga 180

ccaacggaca gacgccatga gggctctgct gctcatgggg ttcctgctgg tgagcctgga 240

gtcaacactt tcgattccac cttggaaagc gcccaaggag cataagtaca aagctgaaga 300

gcacacagtc gttctcactg tcaccgggga gccctgccac ttccccttcc agtaccaccg 360

gcggctgtac cacaaatgta cccacaaggg ccggccaggc cctcagacct ggtgtgctac 420

caccctaac tttgatgagg accagcgctg gggatactgt gtggagccca agaaagtgaa 480

agaccactgc agtaaacaca gcccctgcca gaaaggggggg acctgtgtga acacgctgag 540

tggcacccac tgtctctgtc cacaacacct cactgggaac cactgccaga gagagaagtg 600

ctttgagcct cagcttctcc ggtttttcca cgagaatgag atatggtata gatctgagca 660

agcagctgtg gccagatgcc agtgcaaggg tcctgatgcc cactgccagc ggctggccag 720

ccaggcctgc cgcaccaacc cgtgcctcca tgggggtcgc tgcctagagg tggagggcca 780

ccgcctgtgc cactgccccg tgggctacac cggacccttc tgcgacttgg acaccaaggc 840

gagctgctat gatggccgcg ggctcagcta ccgcggcctg gccaggacca cgctctcggg 900

tgcgccctgt cagccgtgga cctcggaggc cacctactgg aacgtgacgg ccgagcaagc 960

gcggaactgg ggactgggcg gccacgcctt ctgccggaac ccggacaacg acatccgccc 1020

gtggtgcttc gtgctgatcg gcgacaggct aagctgggag tactgcgacg tggcacagtg 1080

ccaggcccca acccaggcgg cgcctccgac gccggtgtcc cctgggcttc atgtcccact 1140

catgcccccg cagccggcac cgccgaagct tcagcccacg acccggaccc cgcctcagtc 1200

ccagaccccg ggagccttgc cagtgaagcg ggagcagccg cctcgcctga cccggaacgg 1260

ctcagtgagc tgcgggcagc ggctccgcaa gagtctgtct tcgatgaccc gcgtcgttgg 1320

cgggctggtg gcgctacgcg gggcgcaccc ctacatcgcc gcgctgtact ggggccacag 1380

tttctgcgcc ggcagcctca tcgccccctg ctgggtgctg acggccgctc actgcctgca 1440

ggaccggccg gcacccgagg atctgacggt agtactcggc caggaacgcc ataaccacag 1500

ctgtgaacag tgccagactc tggccgtgcg ctcctaccgc ttgcacgagg ccttctcgcc 1560

cgacagctac cagcacgacc tggctctgtt gcgccttcag gaggatgcgg acggcagctg 1620

cgcgctcctg tcgccttacg ttcagccggt gtgcctgcca agcggcgccg cgcgaccctc 1680

cgagcccgcg ctctgccagg tggctggctg gggccaccag ttcgaggggg cggaggaata 1740

ttccagcttc ctgcaggagg cgcaggtacc cttcctctcc ctggagagct gctcagcacc 1800

ggaggtgcac ggagcctcca tcctccccgg catgctctgc gcagggttcc tcgagggcgg 1860

caccgatgca tgccagggtg attccggagg cccgctggtg tgtgaggacc aagccgcaga 1920

gcgccggctc accctgcaag gcatcatcag ctggggatcg ggctgtggtg accgcaacaa 1980

gccaggcgtc tacaccgatg tggcctacta cctggcctgg atccgggagc acaccgcttc 2040

ctgattgctc agggactcat ctttccctcc tcggtgattc cgcagtggga gactggctgg 2100

ggcatggaag gcaaaattgt gtcccattcc cccaatgcgg ccagctccgc gccaggatgg 2160

cgcaggaact caataaagtg ctttgaaaat gctgagaa 2198

<210> 12

<211> 2198

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 12

ttctcagcat tttcaaagca ctttattgag ttcctgcgcc atcctggcgc ggagctggcc 60

gcattggggg aatgggacac aattttgcct tccatgcccc agccagtctc ccactgcgga 120

atcaccgagg agggaaagat gagtccctga gcaatcagga agcggtgtgc tcccggatcc 180

aggccaggta gtaggccaca tcggtgtaga cgcctggctt gttgcggtca ccacagcccg 240

atccccagct gatgatgcct tgcagggtga gccggcgctc tgcggcttgg tcctcacaca 300

ccagcgggcc tccggaatca ccctggcatg catcggtgcc gccctcgagg aaccctgcgc 360

agagcatgcc ggggaggatg gaggctccgt gcacctccgg tgctgagcag ctctccaggg 420

agaggaaggg tacctgcgcc tcctgcagga agctggaata ttcctccgcc ccctcgaact 480

ggtggcccca gccagccacc tggcagagcg cgggctcgga gggtcgcgcg gcgccgcttg 540

gcaggcacac cggctgaacg taaggcgaca ggagcgcgca gctgccgtcc gcatcctcct 600

gaaggcgcaa cagagccagg tcgtgctggt agctgtcggg cgagaaggcc tcgtgcaagc 660

ggtaggagcg cacggccaga gtctggcact gttcacagct gtggttatgg cgttcctggc 720

cgagtactac cgtcagatcc tcgggtgccg gccggtcctg caggcagtga gcggccgtca 780

gcacccagca gggggcgatg aggctgccgg cgcagaaact gtggccccag tacagcgcgg 840

cgatgtaggg gtgcgccccg cgtagcgcca ccagcccgcc aacgacgcgg gtcatcgaag 900

acagactctt gcggagccgc tgcccgcagc tcactgagcc gttccgggtc aggcgaggcg 960

gctgctcccg cttcactggc aaggctcccg gggtctggga ctgaggcggg gtccgggtcg 1020

tgggctgaag cttcggcggt gccggctgcg ggggcatgag tgggacatga agcccagggg 1080

acaccggcgt cggaggcgcc gcctgggttg gggcctggca ctgtgccacg tcgcagtact 1140

cccagcttag cctgtcgccg atcagcacga agcaccacgg gcggatgtcg ttgtccgggt 1200

tccggcagaa ggcgtggccg cccagtcccc agttccgcgc ttgctcggcc gtcacgttcc 1260

agtaggtggc ctccgaggtc cacggctgac agggcgcacc cgagagcgtg gtcctggcca 1320

ggccgcggta gctgagcccg cggccatcat agcagctcgc cttggtgtcc aagtcgcaga 1380

agggtccggt gtagcccacg gggcagtggc acaggcggtg gccctccacc tctaggcagc 1440

gacccccatg gaggcacggg ttggtgcggc aggcctggct ggccagccgc tggcagtggg 1500

catcaggacc cttgcactgg catctggcca cagctgcttg ctcagatcta taccatatct 1560

cattctcgtg gaaaaaccgg agaagctgag gctcaaagca cttctctctc tggcagtggt 1620

tcccagtgag gtgttgtgga cagagacagt gggtgccact cagcgtgttc acacaggtcc 1680

ccctttctg gcaggggctg tgtttactgc agtggtcttt cactttcttg ggctccacac 1740

agtatcccca gcgctggtcc tcatcaaagt taggggtggt agcacaccag gtctgagggc 1800

ctggccggcc cttgtgggta catttgtggt acagccgccg gtggtactgg aaggggaagt 1860

ggcagggctc cccggtgaca gtgagaacga ctgtgtgctc ttcagctttg tacttatgct 1920

ccttgggcgc tttccaaggt ggaatcgaaa gtgttgactc caggctcacc agcaggaacc 1980

ccatgagcag cagagccctc atggcgtctg tccgttggtc caactgtctg cccaggagtc 2040

cagatcaata gggttggcca aaggtcttgg aaatagggat tggtcaagct gccccccctga 2100

gcctggtggg gcacaggctg tttatggaaa gccaagtgga ctgacttcct tggtcacctt 2160

agaagcaagg tagggaagct ctggacttga gtcaggaa 2198

<210> 13

<211> 1971

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 13

actcctgggc aggcagcggg gccatcggca gacgccatga cggctctgtt gttcctgggg 60

tctctgctga tgagtctgga tctgacactt tcggctccac catggaaaga ctccaagaaa 120

tttaaggacg cacctgatgg gcccacagtg gttctcactg tggatgggag gctctgccat 180

tttccctttc agtaccaccg tcagctacac cacaaatgca tccacaaaag gcggccaggc 240

tcccgcccct ggtgtgctac cacccccaac tttgatgaag atcagcaatg gggatactgc 300

ttggagccca agaaagtgaa agaccattgc agcaaacaca acccgtgcca caaaggaggg 360

acatgtatca acacccccaa tgggccacac tgtctctgcc ctgaacacct cactgggaaa 420

cattgccaga aagagaaatg ctttgagcct cagcttctca agttcttcca cgagaatgag 480

ctatggttta gaacggggcc aggaggtgtg gccaggtgcg agtgcaaagg ttctgaggct 540

cactgcaagc cggtggccag ccaggcctgc agcatcaatc cgtgccttaa tgggggcagc 600

tgcctcctcg tggaggacca cccactgtgc cgttgcccta caggctacac tggatatttt 660

tgcgacttgg acctttgggc gacctgctat gaaggcaggg ggctcagcta ccggggccag 720

gctggaacta cgcaatcggg tgcgccatgt cagcggtgga ccgtggaggc cacctaccgg 780

aacatgactg agaagcaagc gctaagctgg ggcctgggcc accacgcatt ttgccggaac 840

ccagataatg acacacgtcc atggtgcttc gtctggagtg gcgacaggct gagctgggac 900

tattgcggcc tggagcagtg ccagacgcca acgtttgcac ctctagttgt ccctgagagt 960

caggaggagt ccccgtccca ggcaccatct ctgtcccatg caccaaatga ctcgaccgat 1020

catcagactt ctctgtccaa gaccaacacg atgggctgcg gacagaggtt ccgcaaggga 1080

ctgtcctcgt tcatgcgcgt ggtgggcgga ctagtggctc tgcctgggtc gcacccctac 1140

atcgctgcac tgtactgggg taacaacttc tgcgcgggca gtctcatcgc cccctgttgg 1200

gtgctgaccg cggctcactg cctgcagaat cggccagcgc ccgaggaact gacagtggta 1260

cttggtcaag atcgccacaa ccagagctgc gagtggtgcc agactctggc tgtgcgctcc 1320

taccgccttc acgagggctt ctcctccatc acctaccagc acgacttggc tctgctgcgc 1380

ctgcaggaaa gcaaaaccaa cagttgcgcg atcctgtcac ctcacgttca gcctgtgtgt 1440

ctacccagcg gcgcggcccc accctctgag acagtgctct gcgaggtggc cggctggggt 1500

caccagttcg agggggctga agaatactcc accttcctgc aggaggcaca ggttcccttt 1560

atcgccctgg atcgctgctc caactctaac gtgcacggag acgccattct ccctgggatg 1620

ctttgcgctg gcttcttgga gggaggcacc gatgcctgcc agggtgactc cgggggccct 1680

ctggtgtgtg aggaaggaac tgcagaacat cagctcaccc tgcgcggagt catcagctgg 1740

ggctccggct gtggtgaccg caacaagccc ggagtctaca cagacgtggc caactacctg 1800

gcttggatcc agaagcatat tgcttcataa ctaaccaggc tttatccttc cctccttgtg 1860

tgctccttgg gatgggacga tgaatgtggc atgctgggtc acagtgaagc tagtgccccg 1920

acactggggg cacagaaact caataaagtg ctttgaaaac gttcctcaga a 1971

<210> 14

<211> 1971

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 14

ttctgaggaa cgttttcaaa gcactttatt gagtttctgt gcccccagtg tcggggcact 60

agcttcactg tgacccagca tgccacattc atcgtcccat cccaaggagc acacaaggag 120

ggaaggataa agcctggtta gttatgaagc aatatgcttc tggatccaag ccaggtagtt 180

ggccacgtct gtgtagactc cgggcttgtt gcggtcacca cagccggagc cccagctgat 240

gactccgcgc agggtgagct gatgttctgc agttccttcc tcacacacca gagggccccc 300

ggagtcaccc tggcaggcat cggtgcctcc ctccaagaag ccagcgcaaa gcatcccagg 360

gagaatggcg tctccgtgca cgttagagtt ggagcagcga tccagggcga taaagggaac 420

ctgtgcctcc tgcaggaagg tggagtattc ttcagccccc tcgaactggt gaccccagcc 480

ggccacctcg cagagcactg tctcagaggg tggggccgcg ccgctgggta gacacacagg 540

ctgaacgtga ggtgacagga tcgcgcaact gttggttttg ctttcctgca ggcgcagcag 600

agccaagtcg tgctggtagg tgatggagga gaagccctcg tgaaggcggt aggagcgcac 660

agccagagtc tggcaccact cgcagctctg gttgtggcga tcttgaccaa gtaccactgt 720

cagttcctcg ggcgctggcc gattctgcag gcagtgagcc gcggtcagca cccaacaggg 780

ggcgatgaga ctgcccgcgc agaagttgtt accccagtac agtgcagcga tgtaggggtg 840

cgacccaggc agagccacta gtccgcccac cacgcgcatg aacgaggaca gtcccttgcg 900

gaacctctgt ccgcagccca tcgtgttggt cttggacaga gaagtctgat gatcggtcga 960

gtcatttggt gcatgggaca gagatggtgc ctgggacggg gactcctcct gactctcagg 1020

gacaactaga ggtgcaaacg ttggcgtctg gcactgctcc aggccgcaat agtcccagct 1080

cagcctgtcg ccactccaga cgaagcacca tggacgtgtg tcattatctg ggttccggca 1140

aaatgcgtgg tggcccaggc cccagcttag cgcttgcttc tcagtcatgt tccggtaggt 1200

ggcctccacg gtccaccgct gacatggcgc acccgattgc gtagttccag cctggccccg 1260

gtagctgagc cccctgcctt catagcaggt cgcccaaagg tccaagtcgc aaaaatatcc 1320

agtgtagcct gtagggcaac ggcacagtgg gtggtcctcc acgaggaggc agctgccccc 1380

attaaggcac ggattgatgc tgcaggcctg gctggccacc ggcttgcagt gagcctcaga 1440

acctttgcac tcgcacctgg ccacacctcc tggccccgtt ctaaaccata gctcattctc 1500

gtggaagaac ttgagaagct gaggctcaaa gcatttctct ttctggcaat gtttcccagt 1560

gaggtgttca gggcagagac agtgtggccc attgggggtg ttgatacatg tccctccttt 1620

gtggcacggg ttgtgtttgc tgcaatggtc tttcactttc ttgggctcca agcagtatcc 1680

ccattgctga tcttcatcaa agttgggggt ggtagcacac caggggcggg agcctggccg 1740

ccttttgtgg atgcatttgt ggtgtagctg acggtggtac tgaaagggaa aatggcagag 1800

cctcccatcc acagtgagaa ccactgtggg cccatcaggt gcgtccttaa atttcttgga 1860

gtctttccat ggtggagccg aaagtgtcag atccagactc atcagcagag accccaggaa 1920

caacagagcc gtcatggcgt ctgccgatgg ccccgctgcc tgcccaggag t 1971

<210> 15

<211> 2128

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 15

caggaaccca tctcggtact ctgcttccac cagccttgcc ctgctcacga gggttcgacg 60

gcgctgttct tctgggcttt ctgtgaagtc tgtgctcctc aggcccagga gggagcttaa 120

ccaatctcca cctctgaggt ttctgagacc tttgcccaca tctattgatc cttactctgg 180

ggcaggcagc tgggccattg gcggacgcca tgacggctct gttgttcctg gggtctctgc 240

tgatgagtct ggacttgaca ctttcggcgc caccgtggaa gtccaaggag ttcaaggacg 300

gagctggcga tccctctgtg gttctcactg tggacgggaa gctctgccac tttccctttc 360

agtaccaccg tcgcctgtac cacaaatgca tccacaaagg acagccaggc tccaggccct 420

ggtgtgctac cacccccaac tttgacgagg accagcaatg gggatactgc ttggagccca 480

agaaagtgaa agaccattgc agcaaacaca gcccctgcca caaaggaggg acgtgtgtca 540

acacccccaa cggcccgcac tgtctctgcc ctgaacacct caccgggaaa cattgccaga 600

gagagaaatg ctttgagtct cagctcctca agttcttcca tgagaatgag atatggttta 660

gaactgggcc aggaggtgtg gccaggtgcc agtgcaaagg tcctcaggct gtttgcaagc 720

tgctgaccag tcaggtttgc agggtcaatc cgtgccttaa tggaggcacc tgcctcctcg 780

tggaggacca ccgactgtgc cactgccctg caggctatgc cggacctttt tgcgacttag 840

accttaaggc gacttgctac gaagacaggg gtctcagcta ccggggccag gctaaaacta 900

ctctgtcggg tgcaccatgt cagcggtggg cctcggaggc cacctaccgg aacatgactg 960

agacgcaagc tctaagctgg ggcctgggcc accacgcatt ctgccggaac ccagataatg 1020

acacacgtcc atggtgctac gtctggagtg gcgacaggct gagctgggac tactgcgacc 1080

tggaacagtg ccagatgcca acgctcacat ctccggtttc ccctgagagt cacgacatgc 1140

tgaagccccg gcctcccata ttgcagatgc ctcagttccc gtctctgtcc gatgcactag 1200

acaactcgac ccgtaatcag aatgttgtgt ccaggaccag tacggtggtc tgcggacaga 1260

ggtttcgcaa gcgactgtcc tcgctcaggc gcgtggtggg cggactagtg gctctgcctg 1320

gatcgcatcc ctacatcgct gcactgtact ggggcgacag cttctgcgca ggcagtctca 1380

tcgacccctg ctgggtgctg accgctgctc actgcttgca gaaacggcca gcgcccgagg 1440

aactgacagt ggtacttggt caagatcgcc ataaccagag ctgcgagagg tgccagactc 1500

tggctgtgca ctcctaccgc cttcacgagg gcttctcttc caaaacctac cagcatgatt 1560

tggctctgct gcgcctgcgg gggaggaaaa acagctgcgc gatcttgtcg cctcatgtcc 1620

agccggtgtg tctgcccagc agcgcggccc caccctctga gacagtgctc tgcgaggtgg 1680

ccggctgggg tcatcagttc gaggggggctg aagaatacgc cacctttctg caggaggcac 1740

aggtaccctt catctccctg gatcgctgct ccagctctaa cgtgcacgga gacgccatcc 1800

tgcctgggat gctttgtgct ggcttcttgg agggaggcgc cgatgcctgt cagggtgact 1860

ccgggggtcc tctggtatgt gatgaaggag ttacagagcg tcagctcacc ctgcgaggag 1920

tcatcagctg gggctccggc tgtggtgacc ggaacaagcc cggggtctac actgacgtgg 1980

ccaattacct ggattggatc caggagcata ctgctttcta agtaaccagg gtcggtcctt 2040

gcgaagctag tggctgggcc ccagggacac agaaactcaa taaagtgctt tgaaaacgtt 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2128

<210> 16

<211> 2128

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 16

ttttttttt ttttttttt tttttttaa cgttttcaaa gcactttatt gagtttctgt 60

gtccctgggg cccagccact agcttcgcaa ggaccgaccc tggttactta gaaagcagta 120

tgctcctgga tccaatccag gtaattggcc acgtcagtgt agaccccggg cttgttccgg 180

tcaccacagc cggagcccca gctgatgact cctcgcaggg tgagctgacg ctctgtaact 240

ccttcatcac ataccagagg acccccggag tcaccctgac aggcatcggc gcctccctcc 300

aagaagccag cacaaagcat cccaggcagg atggcgtctc cgtgcacgtt agagctggag 360

cagcgatcca gggagatgaa gggtacctgt gcctcctgca gaaaggtggc gtattcttca 420

gccccctcga actgatgacc ccagccggcc acctcgcaga gcactgtctc agagggtggg 480

gccgcgctgc tgggcagaca caccggctgg acatgaggcg acaagatcgc gcagctgttt 540

ttcctccccc gcaggcgcag cagagccaaa tcatgctggt aggttttgga agagaagccc 600

tcgtgaaggc ggtaggagtg cacagccaga gtctggcacc tctcgcagct ctggttatgg 660

cgatcttgac caagtaccac tgtcagttcc tcgggcgctg gccgtttctg caagcagtga 720

gcagcggtca gcacccagca ggggtcgatg agactgcctg cgcagaagct gtcgccccag 780

tacagtgcag cgatgtaggg atgcgatcca ggcagagcca ctagtccgcc caccacgcgc 840

ctgagcgagg acagtcgctt gcgaaacctc tgtccgcaga ccaccgtact ggtcctggac 900

acaacattct gattacgggt cgagttgtct agtgcatcgg acagagacgg gaactgaggc 960

atctgcaata tgggaggccg gggcttcagc atgtcgtgac tctcagggga aaccggagat 1020

gtgagcgttg gcatctggca ctgttccagg tcgcagtagt cccagctcag cctgtcgcca 1080

ctccagacgt agcaccatgg acgtgtgtca ttatctgggt tccggcagaa tgcgtggtgg 1140

cccaggcccc agcttagagc ttgcgtctca gtcatgttcc ggtaggtggc ctccgaggcc 1200

caccgctgac atggtgcacc cgacagagta gttttagcct ggccccggta gctgagaccc 1260

ctgtcttcgt agcaagtcgc cttaaggtct aagtcgcaaa aaggtccggc atagcctgca 1320

gggcagtggc acagtcggtg gtcctccacg aggaggcagg tgcctccatt aaggcacgga 1380

ttgaccctgc aaacctgact ggtcagcagc ttgcaaacag cctgaggacc tttgcactgg 1440

cacctggcca cacctcctgg cccagttcta aaccatatct cattctcatg gaagaacttg 1500

aggagctgag actcaaagca tttctctctc tggcaatgtt tcccggtgag gtgttcaggg 1560

cagagacagt gcgggccgtt gggggtgttg acacacgtcc ctcctttgtg gcaggggctg 1620

tgtttgctgc aatggtcttt cactttcttg ggctccaagc agtatcccca ttgctggtcc 1680

tcgtcaaagt tgggggtggt agcacaccag ggcctggagc ctggctgtcc tttgtggatg 1740

catttgtggt acaggcgacg gtggtactga aagggaaagt ggcagagctt cccgtccaca 1800

gtgagaacca cagagggatc gccagctccg tccttgaact ccttggactt ccacggtggc 1860

gccgaaagtg tcaagtccag actcatcagc agagacccca ggaacaacag agccgtcatg 1920

gcgtccgcca atggcccagc tgcctgcccc agagtaagga tcaatagatg tgggcaaagg 1980

tctcagaaac ctcagaggtg gagattggtt aagctccctc ctgggcctga ggagcacaga 2040

cttcacagaa agcccagaag aacagcgccg tcgaaccctc gtgagcaggg caaggctggt 2100

ggaagcagag taccgagatg ggttcctg 2128

<210> 17

<211> 2035

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

agtgttgcaa tgttctagct gtaaatatgt ttggataacc cagcagagcc atttaacctt 60

tgggaacaag gcaactagcg tctggcagca ggaatccaac cagtgccctg agttctgagg 120

cagagaggag gacagaagaa acaagaggct ggagattgtc aaattcagta tcccagttgg 180

ctcttgattc ttggtgaaac catccctcag ctcctagagg gagattgtta gatcatgaaa 240

ctaattacca tccttttcct ctgctccagg ctgctactaa gtttaaccca ggaatcacag 300

tccgaggaaa ttgactgcaa tgacaaggat ttatttaaag ctgtggatgc tgctctgaag 360

aaatataaca gtcaaaacca aagtaacaac cagtttgtat tgtaccgcat aactgaagcc 420

actaagacgg ttggctctga cacgttttat tccttcaagt acgaaatcaa ggagggggat 480

tgtcctgttc aaagtggcaa aacctggcag gactgtgagt acaaggatgc tgcaaaagca 540

gccactggag aatgcacggc aaccgtgggg aagaggagca gtacgaaatt ctccgtggct 600

acccagacct gccagattac tccagccgag ggccctgtgg tgacagccca gtacgactgc 660

ctcggctgtg tgcatcctat atcaacgcag agcccagacc tggagcccat tctgagacac 720

ggcattcagt actttaacaa caacactcaa cattcctccc tcttcatgct taatgaagta 780

aaacgggccc aaagacagga taccggtgaa tgtacagata atgcatacat cgatattcag 840

ctacgaattg cttccttctc acagaactgt gacatttatc cagggaagga ttttgtacaa 900

ccacctacca agatttgcgt gggctgcccc agagatatac ccaccaacag cccagagctg 960

gaggagacac tgactcacac catcacaaag cttaatgcag agaataacgc aactttctat 1020

ttcaagattg acaatgtgaa aaaagcaaga gtacaggtgg tggctggcaa gaaatatttt 1080

attgacttcg tggccaggga aaccacatgt tccaaggaaa gtaatgaaga gttgaccgaa 1140

agctgtgaga ccaaaaaact tggccaaagc ctagattgca acgctgaagt ttatgtggta 1200

ccctgggaga aaaaaattta ccctactgtc aactgtcaac cactgggaat gatctcactg 1260

atgaaaaggc ctccaggttt ttcacctttc cgatcatcac gaatagggga aataaaagaa 1320

gaaacaacta gtcacctaag gtcctgcgag tacaagggtc gacccccaaa ggcaggggca 1380

gagccagcat ctgagaggga ggtctcttga ccaatgggca gaatcttcac tccaggcaca 1440

tagccccaac cacctctgcc agcaaccttg agaggaagga caagaagaaa gatgggatag 1500

aatttaaata gagaagaatg ccattttatc actctgcctc tgggtgaaat aaagatcagt 1560

cttgatgttc taactctaat tcacagtggt ctcctttcag ccctacccat tctgcagcaa 1620

attccagctg gtcagagagt cagtgctgtg gctctgccat ggaggctcat aacccaacac 1680

tggaacattc cctagccaag gcagaagtcc ttaggcggga cttccttacc accacgggtg 1740

ctaaaagaag agttagtagg tcatgcttct accagtaatc taaggactct ctccttctct 1800

tcttcctctt tctccagatt tccaagcctt agctaagagt aatttggctt gtttagtatt 1860

gttttcttat ggtccagtta attaccaaaa atatttttaa aatcatctct gttaatagaa 1920

tgtctaccaa cttctcacta tcagaaaata ctcaacctcc aaacaatttg aaattatctt 1980

tctgatccag gtaaagaagc aaattgaaaa tcaataaagt aaaaagtgac ggaga 2035

<210> 18

<211> 2035

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

tctccgtcac tttttacttt attgattttc aatttgcttc tttacctgga tcagaaagat 60

aatttcaaat tgtttggagg ttgagtattt tctgatagtg agaagttggt agacattcta 120

ttaacagaga tgattttaaa aatatttttg gtaattaact ggaccataag aaaacaatac 180

taaacaagcc aaattactct tagctaaggc ttggaaatct ggagaaagag gaagaagaga 240

aggagagagt ccttagatta ctggtagaag catgacctac taactcttct tttagcaccc 300

gtggtggtaa ggaagtcccg cctaaggact tctgccttgg ctagggaatg ttccagtgtt 360

gggttatgag cctccatggc agagccacag cactgactct ctgaccagct ggaatttgct 420

gcagaatggg tagggctgaa aggagaccac tgtgaattag agttagaaca tcaagactga 480

tctttatttc acccagaggc agagtgataa aatggcattc ttctctattt aaattctatc 540

ccatctttct tcttgtcctt cctctcaagg ttgctggcag aggtggttgg ggctatgtgc 600

ctggagtgaa gattctgccc attggtcaag agacctccct ctcagatgct ggctctgccc 660

ctgcctttgg gggtcgaccc ttgtactcgc aggaccttag gtgactagtt gtttcttctt 720

ttatttcccc tattcgtgat gatcggaaag gtgaaaaacc tggaggcctt ttcatcagtg 780

agatcattcc cagtggttga cagttgacag tagggtaaat ttttttctcc cagggtacca 840

cataaacttc agcgttgcaa tctaggcttt ggccaagttt tttggtctca cagctttcgg 900

tcaactcttc attactttcc ttggaacatg tggtttccct ggccacgaag tcaataaaat 960

atttcttgcc agccaccacc tgtactcttg ctttttttcac attgtcaatc ttgaaataga 1020

aagttgcgtt attctctgca ttaagctttg tgatggtgtg agtcagtgtc tcctccagct 1080

ctgggctgtt ggtgggtata tctctggggc agcccacgca aatcttggta ggtggttgta 1140

caaaatcctt ccctggataa atgtcacagt tctgtgagaa ggaagcaatt cgtagctgaa 1200

tatcgatgta tgcattatct gtacattcac cggtatcctg tctttgggcc cgttttactt 1260

cattaagcat gaagagggag gaatgttgag tgttgttgtt aaagtactga atgccgtgtc 1320

tcagaatggg ctccaggtct gggctctgcg ttgatatagg atgcacacag ccgaggcagt 1380

cgtactgggc tgtcaccaca gggccctcgg ctggagtaat ctggcaggtc tgggtagcca 1440

cggagaattt cgtactgctc ctcttcccca cggttgccgt gcattctcca gtggctgctt 1500

ttgcagcatc cttgtactca cagtcctgcc aggttttgcc actttgaaca ggacaatccc 1560

cctccttgat ttcgtacttg aaggaataaa acgtgtcaga gccaaccgtc ttagtggctt 1620

cagttatgcg gtacaataca aactggttgt tactttggtt ttgactgtta tatttcttca 1680

gagcagcatc cacagcttta aataaatcct tgtcattgca gtcaatttcc tcggactgtg 1740

attcctgggt taaacttagt agcagcctgg agcagaggaa aaggatggta attagtttca 1800

tgatctaaca atctccctct aggagctgag ggatggtttc accaagaatc aagagccaac 1860

tgggatactg aatttgacaa tctccagcct cttgtttctt ctgtcctcct ctctgcctca 1920

gaactcaggg cactggttgg attcctgctg ccagacgcta gttgccttgt tcccaaaggt 1980

taaatggctc tgctgggtta tccaaacata tttacagcta gaacattgca acact 2035

<210> 19

<211> 2047

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 19

ccccagtgtt gcaatgttct agccgtaaat atgtttggat aacccagcag agccatttaa 60

cctttgggaa cagggcaact agcgtatggc agcaggaatc caaccagtgc cctgagtgct 120

gaggcagaga ggaggacaga aaacgagagg ctggagattg tcaaattcag tatcccagtt 180

ggctcttgat tcttggtgaa accatccctc agctcctaga gggagactgt tagatcatga 240

aactaattat catccttttc ttctgctcca ggctgctact aagtttaacc caggaatcac 300

agtccgagga aattgactgc aatgataagg atttatttaa agctgtggat gctgctctga 360

agaaatataa cagtcaaaac caaagtaaca accagttcgt actgtaccgc ataactgaag 420

ccactaagat ggttcgctct gacacatttt attccttcaa gtacgaaatc aaggaggggg 480

attgtcctgt tcaaagtggc aaaacctggc aggactgtga ctacaaggat gctgcagaag 540

cggccactgg agaatgcaca gcaactgtgg ggaagagggc gagtatgaaa ttctctgtgg 600

ctacccagac ctgccagatt actccagccg agggccctgt ggtgacagcc cagtataact 660

gccttggctg tgtgcatcct atatcaacgc agagcccaga cctggagccc attctgagac 720

acggcgttca gtactttaac aacaatactc aacattcctc cctcttcacg cttagtgaag 780

taaaacgggc ccaaagacag gataccggtg aatgtacaga taatgcatac gtcgatactc 840

agctacaaat tgcttccttc tcacagaagt gtgacattta tccaggggag gattttgtac 900

aaccaccttc caagatttgc gtgggctgcc ccagagatat acccaccaac agcccagagc 960

tggaggagac actgactcac accatcacaa agcttaatgc ggagaataac gcaactttct 1020

atttcaagat tgacaatgtg aaaaaagcaa gagtacaggt ggtggctggc aagaaatatt 1080

ttattgactt tgtggccagg gaaaccacat gttccaagga aagtaatgaa gagttgaccg 1140

aaagctgtga gaccaaaaaa cttggtcaaa gcctagattg caatgctgaa gtttatgtgg 1200

taccctggga gaagaaaatt taccctactg tcaactgtca accactggga atgatctcat 1260

tgatgaaaag gcctccaggt ttttcacctt tccgatcaac acaagtaggg gaaataaaag 1320

aagaaacaac tagtcaccta aggtcctgcg agtacaaggg tcgaccccca aaggcagggg 1380

cagagccagc atctgagagg gaggtctctt gaccaatggg cagaatcttc actccaggca 1440

catagcccca gccacctctg ccagcaacct tgagaggaag gacaagaaga aagatgggat 1500

agaatttaaa tagagaagaa tgccatttta tcactctgcc tctgggtgaa ataaagatca 1560

gtcttgatgt tcttactcct ggttaattca cagtggtctc ctttcggcca tacccatcct 1620

gcagcaaatt ccagctggtc agagagtcag tgctgtggct ctgccatgga ggttcataac 1680

ccaacactgg aacattctct aaccaaggca gaagtgcttt ggcgggactt ccttttagca 1740

ccatgggtgc taaaagaaga gttagcaggt catgctacta atctaaggac tctctctacc 1800

ttctcttctt cctctttatc cagatttcca agccttagct aagagtaatt tggcttgttt 1860

agtattgttt tcttatagtc cagttgatta ccaaaaataa tttttaaaat catctctgtt 1920

aatatgatgt ctaccaactt ctcattatca gaaaatacct aacctccaaa gaaatttgaa 1980

attatctttc tgatccaggt aaagaagcaa atagaaaatc aataaaataa aaagtgacag 2040

acatttt 2047

<210> 20

<211> 2047

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 20

aaaatgtctg tcacttttta ttttattgat tttctatttg cttctttacc tggatcagaa 60

agataatttc aaatttcttt ggaggttagg tattttctga taatgagaag ttggtagaca 120

tcatattaac agagatgatt ttaaaaatta tttttggtaa tcaactggac tataagaaaa 180

caatactaaa caagccaaat tactcttagc taaggcttgg aaatctggat aaagaggaag 240

aagagaaggt agagagagtc cttagattag tagcatgacc tgctaactct tcttttagca 300

cccatggtgc taaaaggaag tcccgccaaa gcacttctgc cttggttaga gaatgttcca 360

gtgttgggtt atgaacctcc atggcagagc cacagcactg actctctgac cagctggaat 420

ttgctgcagg atgggtatgg ccgaaaggag accactgtga attaaccagg agtaagaaca 480

tcaagactga tctttatttc acccagaggc agagtgataa aatggcattc ttctctattt 540

aaattctatc ccatctttct tcttgtcctt cctctcaagg ttgctggcag aggtggctgg 600

ggctatgtgc ctggagtgaa gattctgccc attggtcaag agacctccct ctcagatgct 660

ggctctgccc ctgcctttgg gggtcgaccc ttgtactcgc aggaccttag gtgactagtt 720

gtttcttctt ttatttcccc tacttgtgtt gatcggaaag gtgaaaaacc tggaggcctt 780

ttcatcaatg agatcattcc cagtggttga cagttgacag tagggtaaat tttcttctcc 840

cagggtacca cataaacttc agcattgcaa tctaggcttt gaccaagttt tttggtctca 900

cagctttcgg tcaactcttc attactttcc ttggaacatg tggtttccct ggccacaaag 960

tcaataaaat atttcttgcc agccaccacc tgtactcttg ctttttcac attgtcaatc 1020

ttgaaataga aagttgcgtt attctccgca ttaagctttg tgatggtgtg agtcagtgtc 1080

tcctccagct ctgggctgtt ggtgggtata tctctggggc agcccacgca aatcttggaa 1140

ggtggttgta caaaatcctc ccctggataa atgtcacact tctgtgagaa ggaagcaatt 1200

tgtagctgag tatcgacgta tgcattatct gtacattcac cggtatcctg tctttgggcc 1260

cgttttactt cactaagcgt gaagagggag gaatgttgag tattgttgtt aaagtactga 1320

acgccgtgtc tcagaatggg ctccaggtct gggctctgcg ttgatatagg atgcacacag 1380

ccaaggcagt tatactgggc tgtcaccaca gggccctcgg ctggagtaat ctggcaggtc 1440

tgggtagcca cagagaattt catactcgcc ctcttcccca cagttgctgt gcattctcca 1500

gtggccgctt ctgcagcatc cttgtagtca cagtcctgcc aggttttgcc actttgaaca 1560

ggacaatccc cctccttgat ttcgtacttg aaggaataaa atgtgtcaga gcgaaccatc 1620

ttagtggctt cagttatgcg gtacagtacg aactggttgt tactttggtt ttgactgtta 1680

tatttcttca gagcagcatc cacagcttta aataaatcct tatcattgca gtcaatttcc 1740

tcggactgtg attcctgggt taaacttagt agcagcctgg agcagaagaa aaggatgata 1800

attagtttca tgatctaaca gtctccctct aggagctgag ggatggtttc accaagaatc 1860

aagagccaac tgggatactg aatttgacaa tctccagcct ctcgttttct gtcctcctct 1920

ctgcctcagc actcagggca ctggttggat tcctgctgcc atacgctagt tgccctgttc 1980

ccaaaggtta aatggctctg ctgggttatc caaacatatt tacggctaga acattgcaac 2040

actgggg 2047

<210> 21

<211> 1612

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 21

agagtcctgt ttgttctctg ggaagagggc acacaagagg tgacttcaag aatctaaata 60

ggggcctaag tggtgaggca gagagagctg aggcaggaga gatcagagcc cggaggctgc 120

caaaatcagc ttctgagttg gtttcccatt cttggcaaaa cagtccctca gttctagagg 180

gacccttaaa tcatgaagct cattactaca ctgctcctct gctccggact cctgctgact 240

ttaacacagg gagaagaagc gcaggaaatt gactgcaatg atgaggctgt atttcaggct 300

gtggatgcct ctctgaagaa gcttaatgct aggttacaaa gcggcaacca gtttgtgttg 360

taccgagtga ccaagcgcgc taaaatggat ggctctgcaa ccttttattc cttcaattat 420

caaatcaagg agggcaactg ctctgctcag agaggcctgg cgtggcagga ctgtgacttc 480

aaggactctg aggaagccgc cactggagaa tgcacagcaa ctatggggaa gaaagaaaat 540

aagtttttca tagtcaccca gacctgcaag attactccag gtaagggccc catagtgaca 600

gaggagtacc actgtgcgag ttgtgtgcat cccatatcgg cagataatcc agacctggag 660

cctgttttga aacacgccat cgaatatttc aacaacaaca caggtcacag ccacctcttt 720

gctctcagag aagtaaaaag tgcccaagga caggtggtgg gtggcctgaa ttttgacatt 780

atctacacaa ttgtgcaaac aaattgttca aaggagcgtt ttccttccct ccgtggagac 840

tgtgtggcac ttcccaatgg tgatggtggt gagtgtagag gtaatgcttt cctggatact 900

gataacaaaa ttgaggactt cacgcagagc tgtgaccttc atccaggaga tgatttggta 960

gaagcgcttc ccaagccttg ccctggctgc cccagggaca tacctgtaga cagcccagag 1020

ctgaaggagg tgcttggtca ttccattgca cagctaaata cagagaatga ccatcctttc 1080

tatttcaaga ttgacaccgt gaaaaaagca acatcacagg tggtagcagg aactaattat 1140

gttattgagt tcatagccag agaaaccaaa tgttccaagg aaagtaacac agagctgaca 1200

gaagattgtg agatcaagca ccttggacaa agtctcgact gcaatgctaa cgtgtacatg 1260

agaccttggg agaacaaagt catcccgact gtgaaatgcc aagcattaga taagactatt 1320

cctatccgaa ggaggcctcc aggcttttct cctttccggt cagccaaagt acaagaaaca 1380

aaagcaggaa caactaggct cctacgcgcg tgcgagtaca agggcagact ctcaaaggca 1440

ggggcagagc cagcgcctga gcgtcaggca gaatcttcac aagtgaagca gtagtcccag 1500

caatgaccca gagggaagga gcagaagaat cctgagatgt gtggagcgcg ggaccatcgt 1560

cttcatcacc ctgatcctag tggaaataaa attcagagtt gatgatttta ca 1612

<210> 22

<211> 1612

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 22

tgtaaaatca tcaactctga attttatttc cactaggatc agggtgatga agacgatggt 60

cccgcgctcc acacatctca ggattcttct gctccttccc tctgggtcat tgctgggact 120

actgcttcac ttgtgaagat tctgcctgac gctcaggcgc tggctctgcc cctgcctttg 180

agagtctgcc cttgtactcg cacgcgcgta ggagcctagt tgttcctgct tttgtttctt 240

gtactttggc tgaccggaaa ggagaaaagc ctggaggcct ccttcggata ggaatagtct 300

tatctaatgc ttggcatttc acagtcggga tgactttgtt ctcccaaggt ctcatgtaca 360

cgttagcatt gcagtcgaga ctttgtccaa ggtgcttgat ctcacaatct tctgtcagct 420

ctgtgttact ttccttggaa catttggttt ctctggctat gaactcaata acataattag 480

ttcctgctac cacctgtgat gttgcttttt tcacggtgtc aatcttgaaa tagaaaggat 540

ggtcattctc tgtatttagc tgtgcaatgg aatgaccaag cacctccttc agctctgggc 600

tgtctacagg tatgtccctg gggcagccag ggcaaggctt gggaagcgct tctaccaaat 660

catctcctgg atgaaggtca cagctctgcg tgaagtcctc aattttgtta tcagtatcca 720

ggaaagcatt acctctacac tcaccaccat caccattggg aagtgccaca cagtctccac 780

ggagggaagg aaaacgctcc tttgaacaat ttgtttgcac aattgtgtag ataatgtcaa 840

aattcaggcc acccaccacc tgtccttggg cacttttac ttctctgaga gcaaagaggt 900

ggctgtgacc tgtgttgttg ttgaaatatt cgatggcgtg tttcaaaaca ggctccaggt 960

ctggattatc tgccgatatg ggatgcacac aactcgcaca gtggtactcc tctgtcacta 1020

tggggccctt acctggagta atcttgcagg tctgggtgac tatgaaaaac ttattttctt 1080

tcttccccat agttgctgtg cattctccag tggcggcttc ctcagagtcc ttgaagtcac 1140

agtcctgcca cgccaggcct ctctgagcag agcagttgcc ctccttgatt tgataattga 1200

aggaataaaa ggttgcagag ccatccattt tagcgcgctt ggtcactcgg tacaacacaa 1260

actggttgcc gctttgtaac ctagcattaa gcttcttcag agaggcatcc acagcctgaa 1320

atacagcctc atcattgcag tcaatttcct gcgcttcttc tccctgtgtt aaagtcagca 1380

ggagtccgga gcagaggagc agtgtagtaa tgagcttcat gatttaaggg tccctctaga 1440

actgagggac tgttttgcca agaatgggaa accaactcag aagctgattt tggcagcctc 1500

cgggctctga tctctcctgc ctcagctctc tctgcctcac cacttaggcc cctatttaga 1560

ttcttgaagt cacctcttgt gtgccctctt cccagagaac aaacaggact ct 1612

<210> 23

<211> 1674

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 23

aggtcaacaa ccccttgttg caatgcccca gctgggtacc tgcttggacg tggagcagag 60

tcctgtttgt tctctgagaa gagggcaaac aaggggtgac tgcaggaatc taaaagggac 120

cagagtggcg agacagagag agcataggca ggagaagtca gagactggag gctgctaaaa 180

gcagcttctg agttggtttc ctggtcttgg caaaacaatt cctcaattcc agagggaacc 240

tttaatcatg aagctaatta ctatcctgct cctctgctcc aggctcctgc caagtttagc 300

gcaggaagaa ggcgcccagg aattgaactg caatgatgag actgtatttc aggctgtgga 360

tactgctctg aagaaatata acgctgagtt agaaagcggc aaccagtttg tgttgtaccg 420

agtgactaag ggcactaaga aggatggcgc tgaaacattg tattccttca agtatcaaat 480

caaggagggc aactgctctg ttcagagtgg cctcacctgg caggactgtg acttcaagga 540

cgctgaggaa gccgctactg gcgaatgcac aacaactttg gggaagaaag aaaataaatt 600

ctccgtagcc acccagatct gcaatattac tccaggtaag ggtcctaaga agacagagga 660

ggacctctgt gtcgggtgtt tccaacccat accgatggat agctcagacc tgaagcctgt 720

tctgaaacac gctgtggagc atttcaacaa caacacgaag cacacccacc tctttgctct 780

cagagaagta aagagtgccc actcacaggt ggtggctggc atgaattata aaattatcta 840

ctccattgtg caaacaaatt gttcaaagga ggattttcct tccctccgtg aagactgtgt 900

acccccttccc tatggcgatc atggtgagtg tacgggtcat acccacgtgg atattcataa 960

cacaattgcc ggcttctcac agagctgtga cctttatcca ggagatgatt tgtttgaact 1020

acttcccaag aattgccgtg gctgccccag ggagatacct gtagacagcc cggagctgaa 1080

ggaggcactt ggtcattcca ttgcacagct taatgcacag cataaccata ttttctattt 1140

caagattgac accgtgaaaa aggcaacatc acaggtggtt gctggagtaa tatatgtgat 1200

tgagttcata gccagagaaa ctaactgttc caagcaaagt aaaacagaac tgacagcgga 1260

ttgtgagacc aaacacctcg gtcaaagcct caactgcaat gctaacgtgt acatgagacc 1320

ttgggagaac aaagtcgtcc cgactgtcag atgccaagca ctagatatga tgatttctag 1380

gcctccagga ttttcacctt tccggctggt gcgagtacaa gaaactaaag aaggaacaac 1440

taggctccta aactcatgtg agtacaaggg cagactctca aaggcaaggg caggcccagc 1500

acctgaccat caggcagaag cttcaaccgt gacatcatag cctggcaaag acccggagtg 1560

gaaggaccag aagactcctg ggatgtgtgc agtatggaag catgtttctt catcacctga 1620

tcctgggtga aataaagttc agactcgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1674

<210> 24

<211> 1674

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 24

ttttttttt ttttttttt tttttttcga gtctgaactt tatttcaccc aggatcaggt 60

gatgaagaaa catgcttcca tactgcacac atcccaggag tcttctggtc cttccactcc 120

gggtctttgc caggctatga tgtcacggtt gaagcttctg cctgatggtc aggtgctggg 180

cctgcccttg cctttgagag tctgcccttg tactcacatg agtttaggag cctagttgtt 240

ccttctttag tttcttgtac tcgcaccagc cggaaaggtg aaaatcctgg aggcctagaa 300

atcatcatat ctagtgcttg gcatctgaca gtcgggacga ctttgttctc ccaaggtctc 360

atgtacacgt tagcattgca gttgaggctt tgaccgaggt gtttggtctc acaatccgct 420

gtcagttctg ttttactttg cttggaacag ttagtttctc tggctatgaa ctcaatcaca 480

tatattactc cagcaaccac ctgtgatgtt gccttttca cggtgtcaat cttgaaatag 540

aaaatatggt tatgctgtgc attaagctgt gcaatggaat gaccaagtgc ctccttcagc 600

tccgggctgt ctacaggtat ctccctgggg cagccacggc aattcttggg aagtagttca 660

aacaaatcat ctcctggata aaggtcacag ctctgtgaga agccggcaat tgtgttatga 720

atatccacgt gggtatgacc cgtacactca ccatgatcgc catagggaag gggtacacag 780

tcttcacgga gggaaggaaa atcctccttt gaacaatttg tttgcacaat ggagtagata 840

attttataat tcatgccagc caccacctgt gagtgggcac tctttacttc tctgagagca 900

aagaggtggg tgtgcttcgt gttgttgttg aaatgctcca cagcgtgttt cagaacaggc 960

ttcaggtctg agctatccat cggtatgggt tggaaacacc cgacacagag gtcctcctct 1020

gtcttcttag gacccttacc tggagtaata ttgcagatct gggtggctac ggagaattta 1080

ttttctttct tccccaaagt tgttgtgcat tcgccagtag cggcttcctc agcgtccttg 1140

aagtcacagt cctgccaggt gaggccactc tgaacagagc agttgccctc cttgatttga 1200

tacttgaagg aatacaatgt ttcagcgcca tccttcttag tgcccttagt cactcggtac 1260

aacacaaact ggttgccgct ttctaactca gcgttatatt tcttcagagc agtatccaca 1320

gcctgaaata cagtctcatc attgcagttc aattcctggg cgccttcttc ctgcgctaaa 1380

cttggcagga gcctggagca gaggagcagg atagtaatta gcttcatgat taaaggttcc 1440

ctctggaatt gaggaattgt tttgccaaga ccaggaaacc aactcagaag ctgcttttag 1500

cagcctccag tctctgactt ctcctgccta tgctctctct gtctcgccac tctggtccct 1560

tttagattcc tgcagtcacc ccttgtttgc cctcttctca gagaacaaac aggactctgc 1620

tccacgtcca agcaggtacc cagctggggc attgcaacaa ggggttgttg acct 1674

<210> 25

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 25

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
RFGF sequence"

<400> 26

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
RFGF analogue sequence"

<400> 27

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 28

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

1 5 10

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 29

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

1 5 10 15

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 30

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 31

cuggucauca aauaagugcu u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 32

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 33

cauggacugg auuuuagaga a 21

<

210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 34

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 35
gauggacugg auuuuagaga a 21
<210
> 36
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 36
uaugagagga gucaauuuua a 21
<210> 37
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 37
aaugagagga gucaauuuua a 21
<210>
38
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 38
uccaaagucg cugaguacau a 21
<210> 39
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 39

auucuacaaa agguaaauau u 21

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 40

uuucucacaa auaaaagaga u 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 41

uaucaagauu auaaaauaac a 21

<210> 42

<

211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 42

cuucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 43

gaauguuugc caagagacuu a 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 44

auauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 45

cgucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 46
uccugcaaaa gaacuuuacc u 21
<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 47
caauguuugc caagagacuu a 21
<210> 48
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 48
agacacaagc acaauuuaua a 21
<210> 49
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 49
cgagucacaa agaaauguuu a 21
<210> 50
<211> 21
<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 50

aucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 51

aaugugguca ucaaauaagu a 21

<210> 52

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 52

guuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 53

guucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 54

<211> 21

<212>

RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 54

gacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 55

accugcaaaa gaacuuuacc u 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 56

aucgagucac aaagaaaugu u 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 57

ugacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 58

ggucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 59

uggucaucaa auaagugcuu a 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 60

agccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 61

cuuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213>
Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 62

uuucuacaaa agguaaauau u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 63

cacaauggaa uguggcguuu a 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 64

uuacucuuug agauugugua a 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 65

uacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<
220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 66

ugccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 67

uucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 68

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220
><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 68

gacaauggaa uguggcguuu a 21

<210> 69

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 69

aauaaaauaa cccaacggau a 21

<210> 70

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 70

cuuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 71

aaucaagauu auaaaauaac a 21

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 72

aguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 73

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 73

uauaaaggag uugauaugag a 21

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 74

auacucuuug agauugugua a 21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 75

aauaaaggag uugauaugag a 21

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 76

cacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 77

uauaaaauaa cccaacggau a 21

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 78

gaaugugguc aucaaauaag u 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 79

uguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 80

uucgagucac aaagaaaugu u 21

<210> 81

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 81

uuauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 82

acacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 83

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 83

cuggaaucug gauucucacu a 21

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 84

guuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 85

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 85

aacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 86

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 86

gcaauguggu caucaaauaa a 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 87

guggaaucug gauucucacu a 21

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 88

ggcauuguug gaggaacaaa a 21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 89

uuuguuggag gaacaaacuc u 21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<

400> 90

ggagucacaa agaaauguuu a 21

<210> 91

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 91

auuguuggag gaacaaacuc u 21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 92

uaugugguca ucaaauaagu a 21

<210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 93

caaaagaugc uuguaaggga a 21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

94

gucugugcug gcuauaaaga a 21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 95

agcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 96

guguguggag ggucacucau a 21

<210> 97

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 97

gaaaagaugc uuguaaggga a 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 98

acaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 99

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 99

cucugugcug gcuauaaaga a 21

<210> 100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 100

ugcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 101

uucuuaaaac aucugaaagu a 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 102

uagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 103

uggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 104

ccaauguggu caucaaauaa a 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 105

cugugguggag ggucacucau a 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 106

ucaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 107

ccacaauuua uaccaacugu u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 108

cacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 109

aggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 110

gcacaauuua uaccaacugu u 21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 111

cgcauuguug gaggaacaaa a 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 112

aagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 113

gacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 114

uuuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 115

auuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 116
ucacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 117
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 117
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23
<210> 118
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 118
aagcacuuau uugaugacca gau 23

<210> 119
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 119
aagcacuuau uugaugacca cau 23
<210> 120
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 120

uucucuaaaa uccaguccau gua 23

<210> 121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 121

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 122

uucucuaaaa uccaguccau cua 23

<210> 123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 123

uuaaaauuga cuccucucau auc 23

<210> 124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 124

uuaaaauuga cuccucucau uuc 23

<210> 125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 125

uauguacuca gcgacuuugg agu 23

<210> 126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 126

aauauuuacc uuuuguagaa uau 23

<210> 127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 127

aucucuuuua uuugugagaa agg 23

<210> 128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 128

uguuauuuua uaaucuugau auc 23

<210> 129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 129

uuaacacuau cuuucaagaa gca 23

<210> 130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 130

uaagucucuu ggcaaacauu cac 23

<210> 131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 131

uauuuguuac caaaggaaua uuu 23

<210> 132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 132

ucaagcacuu auuugaugac gac 23

<210> 133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 133

agguaaaguu cuuuugcagg aua 23

<210> 134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 134

uaagucucuu ggcaaacauu gac 23

<210> 135
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 135
uuauaaauug ugcuuguguc ucc 23

<210> 136
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 136
uaaacauuuc uuugugacuc gau 23

<210> 137
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 137
uguaacacua ucuuucaaga ugc 23

<210> 138
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 138

uacuuauuug augaccacau ugc 23

<210> 139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 139

uacacaaucu caaagaguaa cca 23

<210> 140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 140

uuaacacuau cuuucaagaa cca 23

<210> 141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 141

uaauucuucu ccuccaaagu caa 23

<210> 142

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 142

agguaaaguu cuuuugcagg uua 23

<210> 143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 143

aacauuucuu ugugacucga uuu 23

<210> 144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 144

uuauaaauug ugcuuguguc acc 23

<210> 145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 145

ucaagcacuu auuugaugac cac 23

<210> 146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 146

uaagcacuua uuugaugacc aca 23

<210> 147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 147

aucuugauau cuuuucuggc uuu 23

<210> 148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 148

uacacaaucu caaagaguaa gca 23

<210> 149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 149

aauauuuacc uuuuguagaa aau 23

<210> 150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 150

uaaacgccac auuccauugu guu 23

<210> 151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 151

uuacacaauc ucaaagagua acc 23

<210> 152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 152

uuuacacaau cucaaagagu aac 23

<210> 153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 153

aucuugauau cuuuucuggc auu 23

<210> 154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 154

uguaacacua ucuuucaaga agc 23

<210> 155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 155

uaaacgccac auuccauugu cuu 23

<210> 156

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 156

uauccguugg guuauuuuau uau 23

<210> 157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 157

uccacuuuca gauguuuuaa gaa 23

<210> 158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 158

uguuauuuua uaaucuugau uuc 23

<210> 159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 159

uaauccagau uccacguuac uca 23

<210> 160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 160
ucucauauca acuccuuuau aaa 23

<210> 161
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 161
uuacacaauc ucaaagagua ucc 23
<210> 162
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 162
ucucauauca acuccuuuau uaa 23

<210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 163
uaauucuucu ccuccaaagu gaa 23
<210> 164
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 164

uauccguugg guuauuuuau aau 23

<210> 165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 165

acuuauuuga ugaccacauu ccu 23

<210> 166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 166

uaauccagau uccacguuac aca 23

<210> 167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 167

aacauuucuu ugugacucga auu 23

<210> 168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 168

uauuuguuac caaaggaaua auu 23

<210> 169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 169

ugguauaaau ugugcuugug uca 23

<210> 170

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 170

uagugagaau ccagauucca ggu 23

<210> 171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 171

uccacuuuca gauguuuuaa caa 23

<210> 172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 172

uuuacacaau cucaaagagu uac 23

<210> 173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 173

uuuauuugau gaccacauug cuu 23

<210> 174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 174

uagugagaau ccagauucca cgu 23

<210> 175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 175

uuuuguuccu ccaacaaugc cug 23

<210> 176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 176

agaguuuguu ccuccaacaa agc 23

<210> 177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 177

uaaacauuuc uuugugacuc cau 23

<210> 178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 178

agaguuuguu ccuccaacaa ugc 23

<210> 179
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 179
uacuuauuug augaccacau agc 23

<210> 180
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 180
uucccuuaca agcaucuuuu gcc 23

<210> 181
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 181
uucuuuauag ccagcacaga cca 23

<210> 182
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 182
uuggcauucu ucaacacugc uaa 23

<210> 183
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 183
uaugagugac ccuccacaca cgu 23
<210> 184
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 184
uucccuuaca agcaucuuuu ccc 23

<210> 185
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 185
uggugugcca cuuucagaug uuu 23
<210> 186
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 186

uucuuuauag ccagcacaga gca 23

<210> 187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 187

uuggcauucu ucaacacugc aaa 23

<210> 188

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 188

uacuuucaga uguuuuaaga aga 23

<210> 189

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 189

uaguugguau aaauugugcu agu 23

<210> 190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 190

uccaccaaac gccacauucc auu 23

<210> 191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 191

uuuauuugau gaccacauug guu 23

<210> 192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 192

uaugagugac ccuccacaca ggu 23

<210> 193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 193

uggugugcca cuuucagaug auu 23

<210> 194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 194

aacaguuggu auaaauugug guu 23

<210> 195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 195

uugguauaaa uugugcuugu guc 23

<210> 196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 196

uccaccaaac gccacauucc uuu 23

<210> 197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 197

aacaguuggu auaaauugug cuu 23

<210> 198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 198

uuuuguuccu ccaacaaugc gug 23

<210> 199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 199

uaguugguau aaauugugcu ugu 23

<210> 200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 200

uugguauaaa uugugcuugu cuc 23

<210> 201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 201

aaagucaacu cccggguaaa auu 23

<210> 202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 202

aaagucaacu cccggguaaa uuu 23

<210> 203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 203

ugguauaaau ugugcuugug aca 23

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 204
aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 205
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 205
cuggucauca aauaagugcu u 21
<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 206
guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 207
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 207
cauggacugg auuuuagaga a 21
<210> 208
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 208

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 209

gauggacugg auuuuagaga a 21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 210

uaugagagga gucaauuuua a 21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 211

aaugagagga gucaauuuua a 21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 212

uccaaagucg cugaguacau a 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 213

auucuacaaa agguaaauau u 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 214

uuucucacaa auaaaagaga u 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 215

uaucaagauu auaaaauaac a 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 216

cuucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 217

gaauguuugc caagagacuu a 21

<210> 218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 218

auauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 219

cgucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 220

uccugcaaaa gaacuuuacc u 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 221

caauguuugc caagagacuu a 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 222

agacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 223

cgagucacaa agaaauguuu a 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 224

aucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 225

aaugugguca ucaaauaagu a 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 226
guuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 227
guucuugaaa gauaguguua a 21
<210> 228
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 228
gacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 229
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 229
accugcaaaa gaacuuuacc u 21
<210> 230
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 230

aucgagucac aaagaaaugu u 21

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 231

ugacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 232

ggucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 233

uggucaucaa auaagugcuu a 21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 234

agccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 235

cuuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 236

uuucuacaaa agguaaauau u 21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 237

cacaauggaa uguggcguuu a 21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 238

uuacucuuug agauugugua a 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 239

uacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 240

ugccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 241

uucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 242

gacaauggaa uguggcguuu a 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 243

aauaaaauaa cccaacggau a 21

<210> 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 244

cuuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 245

aaucaagauu auaaaauaac a 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 246

aguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 247

uauaaaggag uugauaugag a 21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 248
auacucuuug agauugugua a 21

<210> 249
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 249
aauaaaggag uugauaugag a 21
<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 250
cacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 251
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 251
uauaaaauaa cccaacggau a 21
<210> 252
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 252

gaaugugguc aucaaauaag u 21

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 253

uguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 254

uucgagucac aaagaaaugu u 21

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 255

uuauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 256

acacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 257

cuggaaucug gauucucacu a 21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 258

guuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 259

aacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 260

gcaauguggu caucaaauaa a 21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 261

guggaaucug gauucucacu a 21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 262

ggcauuguug gaggaacaaa a 21

<210> 263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 263

uuuguuggag gaacaaacuc u 21

<210> 264

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 264

ggagucacaa agaaauguuu a 21

<210> 265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 265

auuguuggag gaacaaacuc u 21

<210> 266

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 266

uaugugguca ucaaauaagu a 21

<210> 267
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 267
caaaagaugc uuguaaggga a 21

<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 268
gucugugcug gcuauaaaga a 21

<210> 269
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 269
agcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 270

gugugguggag ggucacucau a 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 271

gaaaagaugc uuguaaggga a 21

<210> 272

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 272

acaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 273

cucugugcug gcuauaaaga a 21

<210> 274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 274

ugcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 275

uucuuaaaac aucugaaagu a 21

<210> 276

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 276

uagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 277

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 277

uggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 278

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 278

ccaauguggu caucaaauaa a 21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 279

cugugguggag ggucacucau a 21

<210> 280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 280

ucaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 281
ccacaauuua uaccaacugu u 21
<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 282
cacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 283
aggaaugugg cguuuggugg a 21
<210> 284
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 284
gcacaauuua uaccaacugu u 21

<210> 285
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 285

cgcauuguug gaggaacaaa a 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 286

aagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 287

gacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 288

uuuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 289

auuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 290

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 290

ucacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 291

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 292
aagcacuuau uugaugacca gau 23

<210> 293
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 293
aagcacuuau uugaugacca cau 23
<210> 294
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 294
uucucuaaaa uccaguccau gua 23

<210> 295
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 295
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23
<210> 296
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 296

uucucuaaaa uccaguccau cua 23

<210> 297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 297

uuaaaauuga cuccucucau auc 23

<210> 298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 298

uuaaaauuga cuccucucau uuc 23

<210> 299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 299

uauguacuca gcgacuuugg agu 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 300

aauauuuacc uuuuguagaa uau 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 301

aucucuuuua uuugugagaa agg 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 302

uguuauuuua uaaucuugau auc 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 303

uuaacacuau cuuucaagaa gca 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 304

uaagucucuu ggcaaacauu cac 23

<210> 305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 305

uauuuguuac caaaggaaua uuu 23

<210> 306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 306

ucaagcacuu auuugaugac gac 23

<210> 307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 307

agguaaaguu cuuuugcagg aua 23

<210> 308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 308

uaagucucuu ggcaaacauu gac 23

<210> 309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 309

uuauaaauug ugcuuguguc ucc 23

<210> 310

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 310

uaaacauuuc uuugugacuc gau 23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 311

uguaacacua ucuuucaaga ugc 23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 312

uacuuauuug augaccacau ugc 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 313

uacacaaucu caaagaguaa cca 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 314
uuaacacuau cuuucaagaa cca 23

<210> 315
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 315
uaauucuucu ccuccaaagu caa 23
<210> 316
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 316
agguaaaguu cuuuugcagg uua 23

<210> 317
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 317
aacauuucuu ugugacucga uuu 23
<210> 318
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 318

uuauaaauug ugcuuguguc acc 23

<210> 319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 319

ucaagcacuu auuugaugac cac 23

<210> 320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 320

uaagcacuua uuugaugacc aca 23

<210> 321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 321

aucuugauau cuuuucuggc uuu 23

<210> 322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 322

uacacaaucu caaagaguaa gca 23

<210> 323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 323

aauauuuacc uuuuguagaa aau 23

<210> 324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 324

uaaacgccac auuccauugu guu 23

<210> 325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 325

uuacacaauc ucaaagagua acc 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 326

uuuacacaau cucaaagagu aac 23

<210> 327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 327

aucuugauau cuuuucuggc auu 23

<210> 328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 328

uguaacacua ucuuucaaga agc 23

<210> 329

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 329

uaaacgccac auuccauugu cuu 23

<210> 330

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 330

uauccguugg guuauuuuau uau 23

<210> 331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 331

uccacuuuca gauguuuuaa gaa 23

<210> 332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 332

uguuauuuua uaaucuugau uuc 23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 333

uaauccagau uccacguuac uca 23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 334

ucucauauca acuccuuuau aaa 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 335

uuacacaauc ucaaagagua ucc 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 336
ucucauauca acuccuuuau uaa 23

<210> 337
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 337
uaauucuucu ccuccaaagu gaa 23
<210> 338
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 338
uauccguugg guuauuuuau aau 23

<210> 339
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 339
acuuauuuga ugaccacauu ccu 23
<210> 340
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 340

uaauccagau uccacguuac aca 23

<210> 341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 341

aacauuucuu ugugacucga auu 23

<210> 342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 342

uauuuguuac caaaggaaua auu 23

<210> 343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 343

ugguauaaau ugugcuugug uca 23

<210> 344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 344

uagugagaau ccagauucca ggu 23

<210> 345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 345

uccacuuuca gauguuuuaa caa 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 346

uuuacacaau cucaaagagu uac 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 347

uuuauuugau gaccacauug cuu 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 348

uagugagaau ccagauucca cgu 23

<210> 349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 349

uuuuguuccu ccaacaaugc cug 23

<210> 350

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 350

agaguuuguu ccuccaacaa agc 23

<210> 351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 351

uaaacauuuc uuugugacuc cau 23

<210> 352

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 352

agaguuuguu ccuccaacaa ugc 23

<210> 353

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 353

uacuuauuug augaccacau agc 23

<210> 354

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 354

uucccuuaca agcaucuuuu gcc 23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 355

uucuuuauag ccagcacaga cca 23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 356

uuggcauucu ucaacacugc uaa 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 357

uaugagugac ccuccacaca cgu 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 358
uucccuuaca agcaucuuuu ccc 23

<210> 359
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 359
uggugugcca cuuucagaug uuu 23
<210> 360
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 360
uucuuuauag ccagcacaga gca 23

<210> 361
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 361
uuggcauucu ucaacacugc aaa 23
<210> 362
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 362

uacuuucaga uguuuuaaga aga 23

<210> 363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 363

uaguugguau aaauugugcu agu 23

<210> 364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 364

uccaccaaac gccacauucc auu 23

<210> 365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 365

uuuauuugau gaccacauug guu 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 366

uaugagugac ccuccacaca ggu 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 367

uggugugcca cuuucagaug auu 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 368

aacaguuggu auaaauugug guu 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 369

uugguauaaa uugugcuugu guc 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 370

uccaccaaac gccacauucc uuu 23

<210> 371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 371

aacaguuggu auaaauugug cuu 23

<210> 372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 372

uuuuguuccu ccaacaaugc gug 23

<210> 373

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 373

uaguugguau aaauugugcu ugu 23

<210> 374

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 374

uugguauaaa uugugcuugu cuc 23

<210> 375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 375

aaagucaacu cccggguaaa auu 23

<210> 376

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 376

aaagucaacu cccggguaaa uuu 23

<210> 377
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 377
ugguauaaau ugugcuugug aca 23

<210> 378
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 378
ggugagcuug gagucaacac u 21

<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 379
gagcuuggag ucaacacuuu a 21

<210> 380
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 380
cuuggaguca acacuuucga u 21

<210> 381
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 381
uuggagucaa cacuuucgau u 21
<210> 382
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 382
aacacuuucg auuccaccuu a 21

<210> 383
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 383
aggagcauaa guacaaagcu a 21
<210> 384
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 384

gagcauaagu acaaagcuga a 21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 385

uaaguacaaa gcugaagagc a 21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 386

aaguacaaag cugaagagca a 21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 387

uaccacaaau guacccacaa a 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 388

ccacaaaugu acccacaagg a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 389

uacuguuugg agcccaagaa a 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 390

acuguuugga gcccaagaaa a 21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 391

cuguuuggag cccaagaaag u 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 392

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 393

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 394

agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 395

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 396

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 397

caagaaagug aaagaccauu a 21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 398

gaaagugaaa gaccacugca a 21

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 399

aaagugaaag accacugcag a 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 400

ucacuggaaa ccacugccag a 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 401

acugccagaa agagaagugc u 21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 402
cugccagaaa gagaagugcu u 21

<210> 403
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 403
cagaaagaga agugcuuuga a 21
<210> 404
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 404
agaaagagaa gugcuuugag a 21

<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 405
agugcuuuga gccucagcuu a 21
<210> 406
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 406

uuccacaaga augagauaug a 21

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 407

uccacaagaa ugagauaugg u 21

<210> 408

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 408

ccacaagaau gagauauggu a 21

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 409

aagaaugaga uaugguauag a 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 410

ugguauagaa cugagcaagc a 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 411

guauagaacu gagcaagcag a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 412

auagaacuga gcaagcagcu a 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 413

ccagaugcca gugcaagggu a 21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 414

gccagugcaa ggguccugau a 21

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 415

cagugcaagg guccugaugc a 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 416

accaaggcaa gcugcuauga u 21

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 417

ccaaggcaag cugcuaugau a 21

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 418

aggcuucaug ucccacucau a 21

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 419

ggcuccgcaa gagucugucu u 21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 420

gcuccgcaag agucugucuu a 21

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 421

ccgcaagagu cugucuucga u 21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 422

guucgagggg gcugaagaau a 21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 423

ggaaggcaag auuguguccc a 21

<210> 424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 424
aggcaagauu gugucccauu a 21

<210> 425
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 425
aacucaauaa agugcuuuga a 21
<210> 426
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 426
aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 427
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 427
agugcuuuga aaaugcugag a 21
<210> 428
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 428

aguguugacu ccaagcucac cag 23

<210> 429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 429

uaaaguguug acuccaagcu cac 23

<210> 430

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 430

aucgaaagug uugacuccaa gcu 23

<210> 431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 431

aaucgaaagu guugacucca agc 23

<210> 432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 432

uaagguggaa ucgaaagugu uga 23

<210> 433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 433

uagcuuugua cuuaugcucc uug 23

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 434

uucagcuuug uacuuaugcu ccu 23

<210> 435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 435
ugcucuucag cuuuguacuu aug 23
<210> 436
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 436
uugcucuuca gcuuuguacu uau 23

<210> 437
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 437
uuugugggua cauuuguggu aca 23
<210> 438
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 438
uccuuguggg uacauuugug gua 23

<210> 439
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 439

uuucuugggc uccaaacagu auc 23

<210> 440

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 440

uuuucuuggg cuccaaacag uau 23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 441

acuuucuugg gcuccaaaca gua 23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 442

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 443

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 444

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 445

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 446
uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 447
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 447
uaauggucuu ucacuuucuu ggg 23
<210> 448
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 448
uugcaguggu cuuucacuuu cuu 23

<210> 449
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 449
ucugcagugg ucuuucacuu ucu 23
<210> 450
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 450

ucuggcagug guuuccagug agg 23

<210> 451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 451

agcacuucuc uuucuggcag ugg 23

<210> 452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 452

aagcacuucu cuuucuggca gug 23

<210> 453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 453

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 454

ucucaaagca cuucucuuuc ugg 23

<210> 455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 455

uaagcugagg cucaaagcac uuc 23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 456

ucauaucuca uucuugugga aaa 23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 457

accauaucuc auucuugugg aaa 23

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 458

uaccauaucu cauucuugug gaa 23

<210> 459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 459

ucuauaccau aucucauucu ugu 23

<210> 460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 460

ugcuugcuca guucuauacc aua 23

<210> 461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 461

ucugcuugcu caguucuaua cca 23

<210> 462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 462

uagcugcuug cucaguucua uac 23

<210> 463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 463

uacccuugca cuggcaucug gcc 23

<210> 464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 464

uaucaggacc cuugcacugg cau 23

<210> 465
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 465
ugcaucagga cccuugcacu ggc 23

<210> 466
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 466
aucauagcag cuugccuugg ugu 23

<210> 467
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 467
uaucauagca gcuugccuug gug 23

<210> 468
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 468
uaugaguggg acaugaagcc uag 23

<210> 469
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 469
aagacagacu cuugcggagc cgc 23
<210> 470
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 470
uaagacagac ucuugcggag ccg 23

<210> 471
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 471
aucgaagaca gacucuugcg gag 23
<210> 472
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 472

uauucuucag cccccucgaa cug 23

<210> 473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 473

ugggacacaa ucuugccuuc cau 23

<210> 474

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 474

uaaugggaca caaucuugcc uuc 23

<210> 475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 475

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 476

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 476

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 477

ucucagcauu uucaaagcac uuu 23

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 478

ggugagcuug gagucaacac u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 479
gagcuuggag ucaacacuuu a 21
<210> 480
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 480
cuuggaguca acacuuucga u 21

<210> 481
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 481
uuggagucaa cacuuucgau u 21
<210> 482
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 482
aacacuuucg auuccaccuu a 21

<210> 483
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 483

aggagcauaa guacaaagcu a 21

<210> 484

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 484

gagcauaagu acaaagcuga a 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 485

uaaguacaaa gcugaagagc a 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 486

aaguacaaag cugaagagca a 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 487

uaccacaaau guacccacaa a 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 488

ccacaaaugu acccacaagg a 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 489

uacuguuugg agcccaagaa a 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 490
acuguuugga gcccaagaaa a 21

<210> 491
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 491
cuguuuggag cccaagaaag u 21
<210> 492
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 492
ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 493
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 493
gagcccaaga aagugaaaga a 21
<210> 494
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 494

agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 495

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 496

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 497

caagaaagug aaagaccauu a 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 498

gaaagugaaa gaccauugca a 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 499

aaagugaaag accauugcag a 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 500

ucacuggaaa ccacugccag a 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 501

acugccagaa agagaagugc u 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 502

cugccagaaa gagaagugcu u 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 503

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 504

agaaagagaa gugcuuugag a 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 505

agugcuuuga gccucagcuu a 21

<210> 506

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 506

uuccacaaga augagauaug a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 507

uccacaagaa ugagauaugg u 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 508

ccacaagaau gagauauggu a 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 509

aagaaugaga uaugguauag a 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 510

ugguauagaa cugagcaagc a 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 511

guauagaacu gagcaagcag a 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 512

auagaacuga gcaagcagcu a 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 513

ccagaugcca gugcaagggu a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 514

gccagugcaa ggguccugau a 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 515

cagugcaagg guccugaugc a 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 516

accaaggcaa gcugcuauga u 21

<210> 517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 517

ccaaggcaag cugcuaugau a 21

<210> 518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 518

aggcuucaug ucccacucau a 21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 519

ggcuccgcaa gagucugucu u 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 520

gcuccgcaag agucugucuu a 21

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 521

ccgcaagagu cugucuucga u 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 522

guucgagggg gcugaagaau a 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 523

ggaaggcaag auuguguccc a 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 524

aggcaagauu gugucccauu a 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 525

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 526

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 527

agugcuuuga aaaugcugag a 21

<210> 528

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 528

aguguugacu ccaagcucac cag 23

<210> 529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 529

uaaaguguug acuccaagcu cac 23

<210> 530

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 530

aucgaaagug uugacuccaa gcu 23

<210> 531

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 531

aaucgaaagu guugacucca agc 23

<210> 532

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 532

uaagguggaa ucgaaagugu uga 23

<210> 533

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 533

uagcuuugua cuuaugcucc uug 23

<210> 534

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 534
uucagcuuug uacuuaugcu ccu 23

<210> 535
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 535
ugcucuucag cuuuguacuu aug 23
<210> 536
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 536
uugcucuuca gcuuuguacu uau 23

<210> 537
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 537
uuugugggua cauuuguggu aca 23
<210> 538
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 538

uccuuguggg uacauuugug gua 23

<210> 539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 539

uuucuugggc uccaaacagu auc 23

<210> 540

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 540

uuuucuuggg cuccaaacag uau 23

<210> 541

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 541

acuuucuugg gcuccaaaca gua 23

<210> 542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 542

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 543

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 544

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 545

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 546

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 547

uaauggucuu ucacuuucuu ggg 23

<210> 548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 548

uugcaauggu cuuucacuuu cuu 23

<210> 549

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 549

ucugcaaugg ucuuucacuu ucu 23

<210> 550

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 550

ucuggcagug guuuccagug agg 23

<210> 551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 551

agcacuucuc uuucuggcag ugg 23

<210> 552

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 552

aagcacuucu cuuucuggca gug 23

<210> 553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 553

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 554

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 554

ucucaaagca cuucucuuuc ugg 23

<210> 555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 555

uaagcugagg cucaaagcac uuc 23

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 556
ucauaucuca uucuugugga aaa 23

<210> 557
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 557
accauaucuc auucuugugg aaa 23
<210> 558
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 558
uaccauaucu cauucuugug gaa 23

<210> 559
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 559
ucuauaccau aucucauucu ugu 23
<210> 560
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 560

ugcuugcuca guucuauacc aua 23

<210> 561

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 561

ucugcuugcu caguucuaua cca 23

<210> 562

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 562

uagcugcuug cucaguucua uac 23

<210> 563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 563

uacccuugca cuggcaucug gcc 23

<210> 564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 564

uaucaggacc cuugcacugg cau 23

<210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 565

ugcaucagga cccuugcacu ggc 23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 566

aucauagcag cuugccuugg ugu 23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 567

uaucauagca gcuugccuug gug 23

<210> 568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 568

uaugaguggg acaugaagcc uag 23

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 569

aagacagacu cuugcggagc cgc 23

<210> 570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 570

uaagacagac ucuugcggag ccg 23

<210> 571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 571

aucgaagaca gacucuugcg gag 23

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 572

uauucuucag cccccucgaa cug 23

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 573

ugggacacaa ucuugccuuc cau 23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 574

uaaugggaca caaucuugcc uuc 23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 575

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 576

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 577

ucucagcauu uucaaagcac uuu 23

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 578
gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 579
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 579
cacguuuuau uccuucaagu a 21
<210> 580
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 580
uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 581
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 581
cuuucuauuu caagauugac a 21
<210> 582
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 582

aaccacaugu uccaaggaaa a 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 583

aauaaaagaa gaaacaacug u 21

<210> 584

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 584

agaagaaaca acuguaaguc a 21

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 585

cgggauucag gaaaagaaca a 21

<210> 586

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 586

gggauucagg aaaagaacaa a 21

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 587

ggauucagga aaagaacaag a 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 588

gauucaggaa aagaacaagg a 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 589

auucaggaaa agaacaaggg a 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 590

aaacaugaac gugaccaagg a 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 591

cacgaacaac agcauggucu u 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 592

ggucuugguc auggacauaa a 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 593

cuuggucaug gacauaaguu a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 594

uuggucaugg acauaaguuc a 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 595

ggucauggac auaaguucaa a 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 596

auggacauaa guucaaacuu a 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 597

ggacauaagu ucaaacuuga u 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 598

cauaaguuca aacuugauga u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 599

auaaguucaa acuugaugau a 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 600
uucaaacuug augaugaucu u 21

<210> 601
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 601
ucaaacuuga ugaugaucuu a 21
<210> 602
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 602
aacuugauga ugaucuugaa a 21

<210> 603
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 603
guccuugacc auggacauaa a 21
<210> 604
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 604

gaccauggac auaagcauaa a 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 605

auggacauaa gcauaagcau a 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 606

gaauggaaag cacaaugguu a 21

<210> 607

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 607

gaaagcacaa ugguuggaaa a 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 608

aagcacaaug guuggaaaac a 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 609

augguuggaa aacagagcau u 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 610

gguuggaaaa cagagcauuu a 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 611

auuuggcaag cucuucugaa a 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 612

ucuucugaag acaguacuac a 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 613

cagagugaug acgauuggau a 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 614

cuuucauuua acccaauauc a 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 615

uuucauuuaa cccaauauca a 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 616

uuuaacccaa uaucagauuu u 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 617

uuaacccaau aucagauuuu a 21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 618

guggcuaugg guauuucuuu a 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 619

uuucuuucau acuuuauuaa a 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 620

uucuuucaua cuuuauuaaa a 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 621

ucuuucauac uuuauuaaag u 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 622
uucauacuuu auuaaaguau a 21

<210> 623
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 623
cuuuauuaaa guaucaauau a 21
<210> 624
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 624
uuuauuaaag uaucaauauc a 21

<210> 625
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 625
aaguaucaau aucccucucu a 21
<210> 626
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 626

cauuguccag augaaaauau a 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 627

augaaaauau ccugauauaa u 21

<210> 628

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 628

ucuccacgga cugcauaaaa u 21

<210> 629

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 629

cacggacugc auaaaauugu a 21

<210> 630

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 630

cugcaauugg cuucucugau a 21

<210> 631

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 631

ugauaacaaa uauguaccuu a 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 632

uaccuuacaa cauaugucau a 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 633
uacaacauau gucaugaauu u 21
<210> 634
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 634
auucuuguca uucuuaauaa a 21

<210> 635
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 635
uucuugucau ucuuaauaaa a 21
<210> 636
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 636
ucuugucauu cuuaauaaac u 21

<210> 637
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 637

auuugaaugu gugugaaaau a 21

<210> 638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 638

gaaugugugu gaaaauaagg a 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 639

augugugaga aaauaaggga a 21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 640

gugugugaaa auaagggaag u 21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 641

gugugaaaau aagggaaguc a 21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 642

ugugaaaaua agggaaguca a 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 643

gugaaaauaa gggaagucaa a 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 644
aauaagggaa gucaagagau u 21

<210> 645
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 645
gggaagucaa gagauuaaau a 21
<210> 646
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 646
uaaaugcuga acuuauuaau a 21

<210> 647
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 647
uucauugcag ucaauuuccu cgg 23
<210> 648
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 648

uacuugaagg aauaaaacgu guc 23

<210> 649

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 649

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 650

ugucaaucuu gaaauagaaa guu 23

<210> 651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 651

uuuuccuugg aacauguggu uuc 23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 652

acaguuguuu cuucuuuuau uuc 23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 653

ugacuuacag uuguuucuuc uuu 23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 654

uuguucuuuu ccugaauccc gcu 23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 655
uuuguucuuu uccugaaucc cgc 23
<210> 656
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 656
ucuuguucuu uuccugaauc ccg 23

<210> 657
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 657
uccuuguucu uuuccugaau ccc 23
<210> 658
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 658
ucccuuguuc uuuuccugaa ucc 23

<210> 659
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 659

uccuugguca cguucauguu uau 23

<210> 660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 660

aagaccaugc uguuguucgu guc 23

<210> 661

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 661

uuuaugucca ugaccaagac cau 23

<210> 662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 662

uaacuuaugu ccaugaccaa gac 23

<210> 663
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 663
ugaacuuaug uccaugacca aga 23

<210> 664
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 664
uuugaacuua uguccaugac caa 23

<210> 665
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 665
uaaguuugaa cuuaugucca uga 23

<210> 666
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 666
aucaaguuug aacuuauguc cau 23

<210> 667
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 667
aucaucaagu uugaacuuau guc 23
<210> 668
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 668
uaucaucaag uuugaacuua ugu 23

<210> 669
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 669
aagaucauca ucaaguuuga acu 23
<210> 670
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 670

uaagaucauc aucaaguuug aac 23

<210> 671

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 671

uuucaagauc aucaucaagu uug 23

<210> 672

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 672

uuuaugucca uggucaagga cau 23

<210> 673

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 673

uuuaugcuua uguccauggu caa 23

<210> 674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 674

uaugcuuaug cuuaugucca ugg 23

<210> 675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 675

uaaccauugu gcuuuccauu cuu 23

<210> 676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 676

uuuuccaacc auugugcuuu cca 23

<210> 677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 677

uguuuuccaa ccauugugcu uuc 23

<210> 678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 678

aaugcucugu uuuccaacca uug 23

<210> 679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 679

uaaaugcucu guuuuccaac cau 23

<210> 680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 680

uuucagaaga gcuugccaaa ugc 23

<210> 681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 681

uguaguacug ucuucagaag agc 23

<210> 682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 682

uauccaaucg ucaucacucu gua 23

<210> 683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 683

ugauauuggg uuaaaugaaa ggc 23

<210> 684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 684

uugauauugg guuaaaugaa agg 23

<210> 685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 685

aaaaucugau auuggguuaa aug 23

<210> 686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 686

uaaaaucuga uauuggguua aau 23

<210> 687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 687

uaaagaaaua cccauagcca cuu 23

<210> 688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 688
uuuaauaaag uaugaaagaa aua 23

<210> 689
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 689
uuuuaauaaa guaugaaaga aau 23
<210> 690
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 690
acuuuaauaa aguaugaaag aaa 23

<210> 691
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 691
uauacuuuaa uaaaguauga aag 23
<210> 692
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 692

uauauugaua cuuuaauaaa gua 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 693

ugauauugau acuuuaauaa agu 23

<210> 694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 694

uagagaggga uauugauacu uua 23

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 695

uauauuuuca ucuggacaau gga 23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 696

auuauaucag gauauuuuca ucu 23

<210> 697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 697

auuuuaugca guccguggag acu 23

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 698

uacaauuuua ugcaguccgu gga 23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 699
uaucagagaa gccaauugca gca 23
<210> 700
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 700
uaagguacau auuuguuauc aga 23

<210> 701
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 701
uaugacauau guuguaaggu aca 23
<210> 702
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 702
aaauucauga cauauguugu aag 23

<210> 703
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 703

uuuauuaaga augacaagaa ucu 23

<210> 704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 704

uuuuauuaag aaugacaaga auc 23

<210> 705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 705

aguuuauuaa gaaugacaag aau 23

<210> 706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 706

uauuuucaca cacauucaaa uac 23

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 707

uccuuauuuu cacacacauu caa 23

<210> 708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 708

uucccuuauu uucacacaca uuc 23

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 709

acuucccuua uuuucacaca cau 23

<210> 710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 710
ugacuucccu uauuuucaca cac 23

<210> 711
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 711
uugacuuccc uuauuuucac aca 23
<210> 712
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 712
uuugacuucc cuuauuuuca cac 23

<210> 713
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 713
aaucucuuga cuucccuuau uuu 23
<210> 714
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 714

uauuuaaucu cuugacuucc cuu 23

<210> 715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 715

uauuaauaag uucagcauuu aau 23

<210> 716

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 716

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 717

cacguuuuau uccuucaagu a 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 718

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 719

cuuucuauuu caagauugac a 21

<210> 720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 720

aaccacaugu uccaaggaaa a 21

<210> 721

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 721
aauaaaagaa gaaacaacug u 21
<210> 722
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 722
agaagaaaca acuguaaguc a 21

<210> 723
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 723
cgggauucag gaaaagaaca a 21
<210> 724
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 724
gggauucagg aaaagaacaa a 21

<210> 725
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 725

ggauucagga aaagaacaag a 21

<210> 726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 726

gauucaggaa aagaacaagg a 21

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 727

auucaggaaa agaacaaggg a 21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 728

aaacaugaac gugaccaagg a 21

<210> 729
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 729
cacgaacaac agcauggucu u 21

<210> 730
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 730
ggucuugguc auggacauaa a 21

<210> 731
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 731
cuuggucaug gacauaaguu a 21

<210> 732
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 732
uuggucaugg acauaaguuc a 21

<210> 733
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 733
ggucauggac auaaguucaa a 21
<210> 734
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 734
auggacauaa guucaaacuu a 21

<210> 735
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 735
ggacauaagu ucaaacuuga u 21
<210> 736
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 736

cauaaguuca aacuugauga u 21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 737

auaaguucaa acuugaugau a 21

<210> 738

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 738

uucaaacuug augaugaucu u 21

<210> 739

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 739

ucaaacuuga ugaugaucuu a 21

<210> 740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 740

aacuugauga ugaucuugaa a 21

<210> 741

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 741

guccuugacc auggacauaa a 21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 742

gaccauggac auaagcauaa a 21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 743

auggacauaa gcauaagcau a 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 744

gaauggaaag cacaaugguu a 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 745

gaaagcacaa ugguuggaaa a 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 746

aagcacaaug guuggaaaac a 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 747

augguuggaa aacagagcau u 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 748

gguuggaaaa cagagcauuu a 21

<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 749

auuuggcaag cucuucugaa a 21

<210> 750

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 750

ucuucugaag acaguacuac a 21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 751

cagagugaug acgauuggau a 21

<210> 752

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 752

cuuucauuua acccaauauc a 21

<210> 753

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 753

uuucauuuaa cccaauauca a 21

<210> 754

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 754
uuuaacccaa uaucagauuu u 21

<210> 755
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 755
uuaacccaau aucagauuuu a 21
<210> 756
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 756
guggcuaugg guauuucuuu a 21

<210> 757
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 757
uuucuuucau acuuuauuaa a 21
<210> 758
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 758

uucuuucaua cuuuauuaaa a 21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 759

ucuuucauac uuuauuaaag u 21

<210> 760

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 760

uucauacuuu auuaaaguau a 21

<210> 761

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 761

cuuuauuaaa guaucaauau a 21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 762

uuuauuaaag uaucaauauc a 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 763

aaguaucaau aucccucucu a 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 764

cauuguccag augaaaauau a 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 765

augaaaauau ccugauauaa u 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 766

ucuccacgga cugcauaaaa u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 767

cacggacugc auaaaauugu a 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 768

cugcaauugg cuucucugau a 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 769

ugauaacaaa uauguaccuu a 21

<210> 770

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 770

uaccuuacaa cauaugucau a 21

<210> 771

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 771

uacaacauau gucaugaauu u 21

<210> 772

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 772

auucuuguca uucuuaauaa a 21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 773

uucuugucau ucuuaauaaa a 21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 774

ucuugucauu cuuaauaaac u 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 775

auuugaaugu gugugaaaau a 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 776
gaaugugugu gaaaauaagg a 21

<210> 777
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 777
auguguguga aaauaaggga a 21
<210> 778
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 778
gugugugaaa auaagggaag u 21

<210> 779
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 779
gugugaaaau aagggaaguc a 21
<210> 780
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 780

ugugaaaaua agggaaguca a 21

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 781

gugaaaauaa gggaagucaa a 21

<210> 782

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 782

aauaagggaa gucaagagau u 21

<210> 783

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 783

gggaagucaa gagauuaaau a 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 784

uaaaugcuga acuuauuaau a 21

<210> 785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 785

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 786

uacuugaagg aauaaaacgu guc 23

<210> 787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 787
uuuugcacaa uugaguaggu aau 23
<210> 788
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 788
ugucaaucuu gaaauagaaa guu 23

<210> 789
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 789
uuuuccuugg aacauguggu uuc 23
<210> 790
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 790
acaguuguuu cuucuuuuau uuc 23

<210> 791
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 791

ugacuuacag uuguuucuuc uuu 23

<210> 792

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 792

uuguucuuuu ccugaauccc gcu 23

<210> 793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 793

uuuguucuuu uccugaaucc cgc 23

<210> 794

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 794

ucuuguucuu uuccugaauc ccg 23

<210> 795

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 795

uccuuguucu uuuccugaau ccc 23

<210> 796

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 796

ucccuuguuc uuuuccugaa ucc 23

<210> 797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 797

uccuugguca cguucauguu uau 23

<210> 798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 798
aagaccaugc uguuguucgu guc 23

<210> 799
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 799
uuuaugucca ugaccaagac cau 23
<210> 800
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 800
uaacuuaugu ccaugaccaa gac 23

<210> 801
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 801
ugaacuuaug uccaugacca aga 23
<210> 802
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 802

uuugaacuua uguccaugac caa 23

<210> 803

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 803

uaaguuugaa cuuaugucca uga 23

<210> 804

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 804

aucaaguuug aacuuauguc cau 23

<210> 805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 805

aucaucaagu uugaacuuau guc 23

<210> 806

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 806

uaucaucaag uuugaacuua ugu 23

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 807

aagaucauca ucaaguuuga acu 23

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 808

uaagaucauc aucaaguuug aac 23

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 809

uuucaagauc aucaucaagu uug 23

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 810

uuuaugucca uggucaagga cau 23

<210> 811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 811

uuuaugcuua uguccauggu caa 23

<210> 812

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 812

uaugcuuaug cuuaugucca ugg 23

<210> 813

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 813

uaaccauugu gcuuuccauu cuu 23

<210> 814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 814

uuuuccaacc auugugcuuu cca 23

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 815

uguuuuccaa ccauugugcu uuc 23

<210> 816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 816

aaugcucugu uuuccaacca uug 23

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 817

uaaaugcucu guuuuccaac cau 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 818

uuucagaaga gcuugccaaa ugc 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 819

uguaguacug ucuucagaag agc 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 820

uauccaaucg ucaucacucu gua 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 821

ugauauuggg uuaaaugaaa ggc 23

<210> 822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 822

uugauauugg guuaaaugaa agg 23

<210> 823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 823

aaaaucugau auuggguuaa aug 23

<210> 824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 824

uaaaaucuga uauuggguua aau 23

<210> 825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 825

uaaagaaaua cccauagcca cuu 23

<210> 826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 826

uuuaauaaag uaugaaagaa aua 23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 827

uuuuaauaaa guaugaaaga aau 23

<210> 828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 828

acuuuaauaa aguaugaaag aaa 23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 829

uauacuuuaa uaaaguauga aag 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 830

uauauugaua cuuuaauaaa gua 23

<210> 831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 831
ugauauugau acuuuaauaa agu 23
<210> 832
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 832
uagagaggga uauugauacu uua 23

<210> 833
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 833
uauauuuuca ucuggacaau gga 23
<210> 834
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 834
auuauaucag gauauuuuca ucu 23

<210> 835
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 835

auuuuaugca guccguggag acu 23

<210> 836

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 836

uacaauuuua ugcaguccgu gga 23

<210> 837

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 837

uaucagagaa gccaauugca gca 23

<210> 838

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 838

uaagguacau auuuguuauc aga 23

<210> 839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 839

uaugacauau guuguaaggu aca 23

<210> 840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 840

aaauucauga cauauguugu aag 23

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 841

uuuauuaaga augacaagaa ucu 23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 842

uuuuauuaag aaugacaaga auc 23

<210> 843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 843

aguuuauuaa gaaugacaag aau 23

<210> 844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 844

uauuuucaca cacauucaaa uac 23

<210> 845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 845

uccuuauuuu cacacacauu caa 23

<210> 846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 846

uucccuuauu uucacacaca uuc 23

<210> 847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 847

acuucccuua uuuucacaca cau 23

<210> 848

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 848

ugacuucccu uauuuucaca cac 23

<210> 849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 849

uugacuuccc uuauuuucac aca 23

<210> 850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 850

uuugacuucc cuuauuuuca cac 23

<210> 851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 851

aaucucuuga cuucccuuau uuu 23

<210> 852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 852

uauuuaaucu cuugacuucc cuu 23

<210> 853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 853
uauuaauaag uucagcauuu aau 23
<210> 854
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 854
aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 855
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 855
aauccaaaau auucuacaaa a 21
<210> 856
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 856
aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 857
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 857

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 858

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 859

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 860

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 861

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 862

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 863

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 864

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 864
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 865
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 865
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23
<210> 866
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 866
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 867
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 867
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23
<210> 868
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 868

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 869

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 870

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 871

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 872

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 873

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 874

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 875
accaaagucg cugaguacau a 21
<210> 876
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 876
accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 877
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 877
accaaagucg cugaguacau a 21
<210> 878
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 878
guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 879
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 879

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 880

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 881

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 882

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 883

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 884

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 885

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 886
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 887
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 887
aagcacuuau uugaugacca cau 23
<210> 888
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 888
aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 889
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 889
aagcacuuau uugaugacca cau 23
<210> 890
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 890

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 891

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 891

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 892

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 892

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 893

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 893

agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 894

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 895

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 895

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 896

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 897

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 897

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 898

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 899

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 900

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 901

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 902

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 902

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 903

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 903

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 904

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 904

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 905

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 906

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 907

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 908
aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 909
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 909
agcccaagaa agugaaagac a 21
<210> 910
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 910
aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 911
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 911
aauaaagugc uuugaaaacg u 21
<210> 912
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 912

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 913

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 913

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 914

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 914

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 915

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 915

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 916

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 916

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 917

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 917

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 918

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 918

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 919

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 919

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 920

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 921

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 922

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 923

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 923

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 924

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 924

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 925

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 925

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 926

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 927
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 927
uaccuacuca auugugcaaa a 21
<210> 928
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 928
uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 929
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 929
uucauugcag ucaauuuccu cgg 23
<210> 930
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 930

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 931

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 932

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 932

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 933

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 934

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 935

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 935

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 936

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 937

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 937

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 938

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 939

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 940

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 941

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 942

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 943

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 943

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 944

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 944

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 945

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 945

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 946

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 946

gacuccugga uaggcagcu 19

<210> 947

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 947

uaggcagcug gaccaacga 19

<210> 948

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 948

accaacggac ggaugccau 19

<210> 949

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 949

augccaugag ggcucugcu 19

<210> 950

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 950

gcucugcugc uccuggggu 19

<210> 951

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 951

uccugggguu ccugcuggu 19

<210> 952

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 952
cugcugguga gcuuggagu 19

<210> 953
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 953
cuuggaguca acacuuuca 19
<210> 954
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 954
acuuucgauu ccaccuuga 19

<210> 955
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 955
ccaccuuggg aagccccca 19
<210> 956
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 956

gcccccaagg agcauaagu 19

<210> 957

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 957

cauaaguaca aagcugaaa 19

<210> 958

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 958

aagcugaaga gcacacagu 19

<210> 959

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 959

acacagucgu ucucacugu 19

<210> 960

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 960

uucucacugu caccgggga 19

<210> 961

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 961

accggggagc ccugccacu 19

<210> 962

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 962

ugccacuucc ccuuccagu 19

<210> 963

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 963
uuccaguacc accggcaga 19
<210> 964
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 964
accggcagcu guaccacaa 19

<210> 965
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 965
uaccacaaau guacccaca 19
<210> 966
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 966
uacccacaag ggccggcca 19

<210> 967
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 967

gccggccagg cccucagca 19

<210> 968

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 968

cucagcccug gugugcuaa 19

<210> 969

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 969

ugugcuacca cccccaacu 19

<210> 970

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 970

accccaacu uugaucaga 19

<210> 971

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 971

aucaggacca gcgauggga 19

<210> 972

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 972

agcgaugggg auacuguuu 19

<210> 973

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 973

uacuguuugg agcccaaga 19

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 974
ccaagaaagu gaaagacca 19

<210> 975
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 975
aaagaccacu gcagcaaac 19
<210> 976
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 976
ugcagcaaac acagccccu 19

<210> 977
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 977
agccccugcc agaaaggaa 19
<210> 978
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 978

agaaaggagg gaccugugu 19

<210> 979

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 979

accuguguga acaugccaa 19

<210> 980

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 980

augccaagcg gcccccacu 19

<210> 981

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 981

gcccccacug ucucuguca 19

<210> 982

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 982

caccucacug gaaaccacu 19

<210> 983

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 983

aaccacugcc agaaagaga 19

<210> 984

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 984

cagaaagaga agugcuuua 19

<210> 985

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 985
ugcuuugagc cucagcuua 19
<210> 986
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 986
cagcuucucc gguuuuuca 19

<210> 987
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 987
cgguuuuucc acaagaaua 19
<210> 988
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 988
caagaaugag auaugguau 19

<210> 989
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 989

uaugguauag aacugagca 19

<210> 990

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 990

ugagcaagca gcuguggca 19

<210> 991

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 991

gcuguggcca gaugccagu 19

<210> 992

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 992

augccagugc aaggguccu 19

<210> 993

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 993

aaggguccug augcccacu 19

<210> 994

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 994

ugcccacugc cagcggcua 19

<210> 995

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 995

cggcuggcca gccaggccu 19

<210> 996

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 996
agccaggccu gccgcacca 19

<210> 997
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 997
cgcaccaacc cgugccuca 19
<210> 998
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 998
ugccuccaug ggggucgcu 19

<210> 999
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 999
ggggucgcug ccuagaggu 19
<210> 1000
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1000

cuagaggugg agggccaca 19

<210> 1001

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1001

agggccaccg ccugugcca 19

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1002

ugugccacug cccggugga 19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1003

cggugggcua caccggaga 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1004

accggagccu ucugcgaca 19

<210> 1005

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1005

uucugcgacg uggacacca 19

<210> 1006

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1006

gacaccaagg caagcugcu 19

<210> 1007

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1007

caagcugcua ugauggcca 19

<210> 1008

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1008

gauggccgcg ggcucagcu 19

<210> 1009

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1009

ucagcuaccg cggccugga 19

<210> 1010

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1010

cggccuggcc aggaccaca 19

<210> 1011

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1011

aggaccacgc ucucgggua 19

<210> 1012

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1012

ucgggugcgc ccugucaga 19

<210> 1013

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1013

cugucagccg ugggccuca 19

<210> 1014

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1014

ugggccucgg aggccaccu 19

<210> 1015

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1015

ccaccuaccg gaacgugaa 19

<210> 1016

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1016

aacgugacug ccgagcaaa 19

<210> 1017

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1017

cgagcaagcg cggaacuga 19

<210> 1018

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1018
cggaacuggg gacugggca 19

<210> 1019
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1019
gacugggcgg ccacgccuu 19
<210> 1020
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1020
acgccuucug ccggaacca 19

<210> 1021
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1021
cggaacccgg acaacgaca 19
<210> 1022
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1022

aacgacaucc gcccguggu 19

<210> 1023

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1023

gcccguggug cuucgugcu 19

<210> 1024

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1024

uucgugcuga accgcgaca 19

<210> 1025

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1025

accgcgaccg gcugagcua 19

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1026

cugagcuggg aguacugca 19

<210> 1027

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1027

uacugcgacc uggcacagu 19

<210> 1028

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1028

uggcacagug ccagaccca 19

<210> 1029

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1029
agaccccaac ccaggcgga 19
<210> 1030
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1030
aggcggcgcc uccgaccca 19

<210> 1031
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1031
uccgaccccg gugucccu 19
<210> 1032
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1032
ugucccuag gcuucaugu 19

<210> 1033
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1033

uucauguccc acucaugca 19

<210> 1034

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1034

acucaugccc gcgcagcca 19

<210> 1035

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1035

cgcagccggc accgccgaa 19

<210> 1036

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1036

accgccgaag ccucagcca 19

<210> 1037

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1037

ucagcccacg acccggaca 19

<210> 1038

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1038

acccggaccc cgccucagu 19

<210> 1039

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1039

ccucaguccc agaccccga 19

<210> 1040

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1040
agaccccggg agccuugca 19

<210> 1041
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1041
ccuugccggc gaagcggga 19
<210> 1042
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1042
aagcgggagc agccgccuu 19

<210> 1043
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1043
agccgccuuc ccugaccaa 19
<210> 1044
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1044

ugaccaggaa cggcccacu 19

<210> 1045

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1045

cggcccacug agcugcgga 19

<210> 1046

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1046

ugcgggcagc ggcuccgca 19

<210> 1047

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1047

cggcuccgca agagucugu 19

<210> 1048

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1048

agucugucuu cgaugacca 19

<210> 1049

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1049

cgaugacccg cgucguuga 19

<210> 1050

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1050

ucguuggcgg gcuggugga 19

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1051
ugguggcgcu acgcgggga 19
<210> 1052
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1052
uacgcggggc gcaccccua 19

<210> 1053
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1053
accccuacau cgccgcgcu 19
<210> 1054
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1054
gccgcgcugu acuggggca 19

<210> 1055
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1055

cuggggccac aguuucuga 19

<210> 1056

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1056

uuucugcgcc ggcagccua 19

<210> 1057

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1057

cggcagccuc aucgcccca 19

<210> 1058

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1058

ucgccccug cugggugcu 19

<210> 1059

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1059

ugggugcuga cggccgcua 19

<210> 1060

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1060

gccgcucacu gccugcaga 19

<210> 1061

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1061

cugcaggacc ggcccgcaa 19

<210> 1062

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1062
ggcccgcacc cgaggaucu 19

<210> 1063
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1063
cgaggaucug acgguggua 19
<210> 1064
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1064
guggugcucg gccaggaaa 19

<210> 1065
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1065
gccaggaacg ccguaacca 19
<210> 1066
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1066

cguaaccaca gcugugaga 19

<210> 1067

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1067

ugugagccgu gccagacgu 19

<210> 1068

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1068

ugccagacgu uggccguga 19

<210> 1069

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1069

gccgugcgcu ccuaccgcu 19

<210> 1070

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1070

uaccgcuugc acgaggccu 19

<210> 1071

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1071

acgaggccuu cucgcccgu 19

<210> 1072

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1072

ucgcccguca gcuaccaga 19

<210> 1073

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1073
cuaccagcac gaccuggcu 19
<210> 1074
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1074
accuggcucu guugcgccu 19

<210> 1075
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1075
uugcgccuuc aggaggaua 19
<210> 1076
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1076
gaggaugcgg acggcagcu 19

<210> 1077
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1077

acggcagcug cgcgcuccu 19

<210> 1078

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1078

cgcuccuguc gccuuacgu 19

<210> 1079

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1079

ccuuacguuc agccggugu 19

<210> 1080

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1080

agccggugug ccugccaaa 19

<210> 1081

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1081

ugccaagcgg cgccgcgca 19

<210> 1082

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1082

gcgccgcgcg acccuccga 19

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1083

cccuccgaga ccacgcucu 19

<210> 1084

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1084
cgcucugcca gguggccga 19

<210> 1085
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1085
agguggccgg cuggggcca 19
<210> 1086
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1086
uggggccacc aguucgaga 19

<210> 1087
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1087
uucgaggggg cggaggaau 19
<210> 1088
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1088

cggaggaaua ugccagcuu 19

<210> 1089

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1089

cagcuuccug caggaggca 19

<210> 1090

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1090

aggaggcgca gguaccguu 19

<210> 1091

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1091

agguaccguu ccucucccu 19

<210> 1092

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1092

cucucccugg agcgcugcu 19

<210> 1093

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1093

cgcugcucag ccccggaca 19

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1094

ccggacgugc acggauccu 19

<210> 1095

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1095
cggauccucc auccuccca 19
<210> 1096
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1096
cauccucccc ggcaugcua 19

<210> 1097
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1097
caugcucugc gcaggguua 19
<210> 1098
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1098
aggguuccuc gagggcgga 19

<210> 1099
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1099

gagggcggca ccgaugcgu 19

<210> 1100

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1100

gaugcgugcc agggugauu 19

<210> 1101

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1101

agggugauuc cggaggcca 19

<210> 1102

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1102

cggaggcccg cuggugugu 19

<210> 1103

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1103

ggugugugag gaccaagcu 19

<210> 1104

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1104

ccaagcugca gagcgccga 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1105

agagcgccgg cucacccua 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1106
ucacccugca aggcaucau 19

<210> 1107
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1107
ggcaucauca gcuggggau 19
<210> 1108
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1108
cuggggaucg ggcuguggu 19

<210> 1109
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1109
uguggugacc gcaacaaga 19
<210> 1110
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1110

caacaagcca ggcgucuaa 19

<210> 1111

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1111

aggcgucuac accgaugua 19

<210> 1112

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1112

gauguggccu acuaccuga 19

<210> 1113

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1113

uacuaccugg ccuggauca 19

<210> 1114

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1114

cuggauccgg gagcacaca 19

<210> 1115

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1115

agcacaccgu uuccugauu 19

<210> 1116

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1116

uccugauugc ucagggacu 19

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1117

cagggacuca ucuuucccu 19

<210> 1118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1118

uuucccuccu uggugauua 19

<210> 1119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1119

uggugauucc gcagugaga 19

<210> 1120

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1120

agugagagag uggcuggga 19

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1121

gcuggggcau ggaaggcaa 19

<210> 1122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1122

uggaaggcaa gauugugua 19

<210> 1123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1123

uuguguccca uucccccaa 19

<210> 1124

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1124

uccccagug cggccagcu 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1125

gccagcuccg cgccaggau 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1126

gccaggaugg cgcaggaaa 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1127

gcaggaacuc aauaaagua 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1128

aauaaagugc uuugaaaau 19

<210> 1129

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1129

uugaaaaugc ugagaaaaa 19

<210> 1130

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1130

agcugccuau ccaggaguc 19

<210> 1131

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1131

ucguuggucc agcugccua 19

<210> 1132

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1132

auggcauccg uccguuggu 19

<210> 1133

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1133

agcagagccc ucauggcau 19

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1134

accccaggag cagcagagc 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1135

accagcagga accccagga 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1136

acuccaagcu caccagcag 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1137

ugaaaguguu gacuccaag 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1138

ucaaggugga aucgaaagu 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1139

uggggcuuc ccaaggugg 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1140

acuuaugcuc cuuggggc 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1141

uuucagcuuu guacuuaug 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1142

acugugugcu cuucagcuu 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1143

acagugagaa cgacugugu 19

<210> 1144

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1144

uccccgguga cagugagaa 19

<210> 1145

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1145

aguggcaggg cuccccggu 19

<210> 1146

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1146

acuggaaggg gaaguggca 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1147

ucugccggug guacuggaa 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1148

uugugguaca gcugccggu 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1149

uguggguaca uuuguggua 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1150
uggccggccc uuguggggua 19

<210> 1151
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1151
ugcugagggc cuggccggc 19
<210> 1152
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1152
uuagcacacc agggcugag 19

<210> 1153
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1153
aguuggggggu gguagcaca 19
<210> 1154
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1154

ucugaucaaa guuggggggu 19

<210> 1155

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1155

ucccaucgcu gguccugau 19

<210> 1156

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1156

aaacaguauc cccaucgcu 19

<210> 1157

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1157

ucuugggcuc caaacagua 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1158

uggucuuuca cuuucuugg 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1159

guuugcugca guggucuuu 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1160

aggggcugug uuugcugca 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1161
uuccuuucug gcaggggcu 19
<210> 1162
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1162
acacaggucc cuccuuucu 19

<210> 1163
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1163
uuggcauguu cacacaggu 19
<210> 1164
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1164
agugggggcc gcuuggcau 19

<210> 1165
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1165

ugacagagac agugggggc 19

<210> 1166

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1166

agugguuucc agugaggug 19

<210> 1167

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1167

ucucuuucug gcagugguu 19

<210> 1168

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1168

uaaagcacuu cucuuucug 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1169

uaagcugagg cucaaagca 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1170

ugaaaaaccg gagaagcug 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1171

uauucuugug gaaaaaccg 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1172
auaccauauc ucauucuug 19

<210> 1173
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1173
ugcucaguuc uauaccaua 19
<210> 1174
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1174
ugccacagcu gcuugcuca 19

<210> 1175
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1175
acuggcaucu ggccacagc 19
<210> 1176
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1176

aggacccuug cacuggcau 19

<210> 1177

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1177

agugggcauc aggacccuu 19

<210> 1178

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1178

uagccgcugg cagugggca 19

<210> 1179

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1179

aggccuggcu ggccagccg 19

<210> 1180

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1180

uggugcggca ggccuggcu 19

<210> 1181

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1181

ugaggcacgg guuggugcg 19

<210> 1182

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1182

agcgaccccc auggaggca 19

<210> 1183

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1183

accucuaggc agcgacccc 19

<210> 1184

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1184

uguggcccuc caccucuag 19

<210> 1185

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1185

uggcacaggc gguggcccu 19

<210> 1186

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1186

uccaccgggc aguggcaca 19

<210> 1187

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1187

ucuccggugu agcccaccg 19

<210> 1188

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1188

ugucgcagaa ggcuccggu 19

<210> 1189

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1189

ugguguccac gucgcagaa 19

<210> 1190

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1190

agcagcuugc cuugguguc 19

<210> 1191

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1191

uggccaucau agcagcuug 19

<210> 1192

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1192

agcugagccc gcggccauc 19

<210> 1193

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1193

uccaggccgc gguagcuga 19

<210> 1194

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1194
ugugguccug gccaggccg 19

<210> 1195
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1195
uacccgagag cgugguccu 19
<210> 1196
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1196
ucugacaggg cgcacccga 19

<210> 1197
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1197
ugaggcccac ggcugacag 19
<210> 1198
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1198

aggуggccuc cgaggccca 19

<210> 1199

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1199

uucacguucc gguaggugg 19

<210> 1200

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1200

uuugcucggc agucacguu 19

<210> 1201

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1201

ucaguuccgc gcuugcucg 19

<210> 1202

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1202

ugcccagucc ccaguuccg 19

<210> 1203

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1203

aaggcguggc cgcccaguc 19

<210> 1204

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1204

ugguuccggc agaaggcgu 19

<210> 1205

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1205
ugucguuguc cggguuccg 19
<210> 1206
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1206
accacgggcg gaugucguu 19

<210> 1207
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1207
agcacgaagc accacgggc 19
<210> 1208
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1208
ugucgcgguu cagcacgaa 19

<210> 1209
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1209

uagcucagcc ggucgcggu 19

<210> 1210

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1210

ugcaguacuc ccagcucag 19

<210> 1211

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1211

acugugccag gucgcagua 19

<210> 1212

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1212

ugggucuggc acugugcca 19

<210> 1213

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1213

uccgccuggg uuggggucu 19

<210> 1214

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1214

ugggucggag gcgccgccu 19

<210> 1215

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1215

aggggacacc ggggucgga 19

<210> 1216

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1216
acaugaagcc uaggggaca 19

<210> 1217
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1217
ugcaugagug ggacaugaa 19
<210> 1218
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1218
uggcugcgcg ggcaugagu 19

<210> 1219
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1219
uucggcggug ccggcugcg 19
<210> 1220
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1220

uggcugaggc uucggcggu 19

<210> 1221

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1221

uguccggguc gugggcuga 19

<210> 1222

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1222

acugaggcgg gguccgggu 19

<210> 1223

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1223

ucggggucug ggacugagg 19

<210> 1224

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1224

ugcaaggcuc ccggggucu 19

<210> 1225

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1225

ucccgcuucg ccggcaagg 19

<210> 1226

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1226

aaggcggcug cucccgcuu 19

<210> 1227

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1227

uuggucaggg aaggcggcu 19

<210> 1228

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1228

agugggccgu uccugguca 19

<210> 1229

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1229

uccgcagcuc agugggccg 19

<210> 1230

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1230

ugcggagccg cugcccgca 19

<210> 1231

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1231

acagacucuu gcggagccg 19

<210> 1232

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1232

uggucaucga agacagacu 19

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1233

ucaacgacgc gggucaucg 19

<210> 1234

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1234

uccaccagcc cgccaacga 19

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1235

uccccgcgua gcgccacca 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1236

uaggggugcg ccccgcgua 19

<210> 1237

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1237

agcgcggcga uguaggggu 19

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1238
ugccccagua cagcgcggc 19

<210> 1239
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1239
ucagaaacug uggccccag 19
<210> 1240
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1240
uaggcugccg gcgcagaaa 19

<210> 1241
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1241
uggggcgaug aggcugccg 19
<210> 1242
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1242

agcacccagc agggggcga 19

<210> 1243

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1243

uagcggccgu cagcaccca 19

<210> 1244

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1244

ucugcaggca gugagcggc 19

<210> 1245

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1245

uugcgggccg guccugcag 19

<210> 1246

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1246

agauccucgg gugcgggcc 19

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1247

uaccaccguc agauccucg 19

<210> 1248

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1248

uuuccuggcc gagcaccac 19

<210> 1249

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1249

ugguuacggc guuccuggc 19

<210> 1250

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1250

ucucacagcu gugguuacg 19

<210> 1251

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1251

acgucuggca cggcucaca 19

<210> 1252

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1252

ucacggccaa cgucuggca 19

<210> 1253

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1253

agcgguagga gcgcacggc 19

<210> 1254

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1254

aggccucgug caagcggua 19

<210> 1255

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1255

acgggcgaga aggccucgu 19

<210> 1256

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1256

ucugguagcu gacgggcga 19

<210> 1257
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1257
agccaggucg ugcugguag 19
<210> 1258
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1258
aggcgcaaca gagccaggu 19

<210> 1259
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1259
uauccuccug aaggcgcaa 19
<210> 1260
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1260
agcugccguc cgcauccuc 19

<210> 1261
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1261
aggagcgcgc agcugccgu 19
<210> 1262
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1262
acguaaggcg acaggagcg 19

<210> 1263
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1263
acaccggcug aacguaagg 19
<210> 1264
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1264

uuuggcaggc acaccggcu 19

<210> 1265

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1265

ugcgcggcgc cgcuuggca 19

<210> 1266

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1266

ucggaggguc gcgcggcgc 19

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1267

agagcguggu cucggaggg 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1268

ucggccaccu ggcagagcg 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1269

uggccccagc cggccaccu 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1270

ucucgaacug guggcccca 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1271
auuccuccgc ccccucgaa 19
<210> 1272
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1272
aagcuggcau auuccuccg 19

<210> 1273
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1273
ugccuccugc aggaagcug 19
<210> 1274
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1274
aacgguaccu gcgccuccu 19

<210> 1275
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1275

agggagagga acgguaccu 19

<210> 1276

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1276

agcagcgcuc cagggagag 19

<210> 1277

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1277

uguccggggc ugagcagcg 19

<210> 1278

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1278

aggauccgug cacguccgg 19

<210> 1279

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1279

ugggaggaug gaggauccg 19

<210> 1280

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1280

uagcaugccg gggaggaug 19

<210> 1281

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1281

uaacccugcg cagagcaug 19

<210> 1282

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1282
uccgcccucg aggaacccu 19

<210> 1283
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1283
acgcaucggu gccgcccuc 19
<210> 1284
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1284
aaucacccug gcacgcauc 19

<210> 1285
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1285
uggccuccgg aaucacccu 19
<210> 1286
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1286

acacaccagc gggccuccg 19

<210> 1287

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1287

agcuuggucc ucacacacc 19

<210> 1288

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1288

ucggcgcucu gcagcuugg 19

<210> 1289

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1289

uagggugagc cggcgcucu 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1290

augaugccuu gcaggguga 19

<210> 1291

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1291

aucccagcu gaugaugcc 19

<210> 1292

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1292

accacagccc gaucccag 19

<210> 1293

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1293

ucuuguugcg gucaccaca 19

<210> 1294

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1294

uuagacgccu ggcuuguug 19

<210> 1295

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1295

uacaucggug uagacgccu 19

<210> 1296

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1296

ucagguagua ggccacauc 19

<210> 1297

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1297

ugauccaggc cagguagua 19

<210> 1298

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1298

ugugugcucc cggauccag 19

<210> 1299

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1299

aaucaggaaa cggugugcu 19

<210> 1300

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1300

aguccugag caaucagga 19

<210> 1301

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1301

agggaaagau gagucccug 19

<210> 1302

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1302

uaaucaccaa ggagggaaa 19

<210> 1303

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1303

ucucacugcg gaaucacca 19

<210> 1304

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1304
ucccagccac ucucucacu 19

<210> 1305
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1305
uugccuucca ugccccagc 19
<210> 1306
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1306
uacacaaucu ugccuucca 19

<210> 1307
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1307
uuggggaau gggacacaa 19
<210> 1308
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1308

agcuggccgc acuggggga 19

<210> 1309

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1309

auccuggcgc ggagcuggc 19

<210> 1310

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1310

uuuccugcgc cauccuggc 19

<210> 1311

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1311

uacuuuauug aguuccugc 19

<210> 1312

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1312

auuuucaaag cacuuuauu 19

<210> 1313

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1313

uuuuucucag cauuuucaa 19

<210> 1314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1314

gacuccugga uaggcagcut t 21

<210> 1315

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1315

uaggcagcug gaccaacgat t 21

<210> 1316

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1316

accaacggac ggaugccaut t 21

<210> 1317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1317

augccaugag ggcucugcut t 21

<210> 1318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1318

gcucugcugc uccuggggut t 21

<210> 1319

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1319

uccugggguu ccugcuggut t 21

<210> 1320

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1320
cugcugguga gcuuggagut t 21
<210> 1321
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1321
cuuggaguca acacuuucat t 21
<210> 1322
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1322
acuuucgauu ccaccuugat t 21
<210> 1323
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1323
ccaccuuggg aagcccccat t 21
<210> 1324
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1324
gcccccaagg agcauaagut t 21
<210> 1325
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1325
cauaaguaca aagcugaaat t 21
<210> 1326
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1326

aagcugaaga gcacacagut t 21

<210> 1327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1327

acacagucgu ucucacugut t 21

<210> 1328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1328

uucucacugu caccggggat t 21

<210> 1329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1329

accggggagc ccugccacut t 21

<210> 1330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1330

ugccacuucc ccuuccagut t 21

<210> 1331

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400
> 1331

uuccaguacc accggcagat t 21

<210> 1332

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1332

accggcagcu guaccacaat t 21

<210> 1333

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1333

uaccacaaau guacccacat t 21

<210> 1334

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1334
uacccacaag ggccggccat t 21
<210> 1335
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1335
gccggccagg cccucagcat t 21
<210> 1336
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1336
cucagcccug gugugcuaat t 21
<210> 1337
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1337

ugugcuacca cccccaacut t 21

<210> 1338

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1338

acccccaacu uugaucagat t 21

<210> 1339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1339

aucaggacca gcgaugggat t 21

<210> 1340

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1340

agcgaugggg auacuguuut t 21

<210> 1341

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1341

uacuguuugg agcccaagat t 21

<210> 1342

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1342
ccaagaaagu gaaagaccat t 21
<210> 1343
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1343
aaagaccacu gcagcaaact t 21
<210> 1344
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1344
ugcagcaaac acagccccut t 21
<210> 1345
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1345
agccccugcc agaaaggaat t 21
<210> 1346
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1346
agaaaggagg gaccugugut t 21
<210> 1347
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1347
accuguguga acaugccaat t 21
<210> 1348
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1348

augccaagcg gcccccacut t 21

<210> 1349

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1349

gcccccacug ucucugucat t 21

<210> 1350

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1350

caccucacug gaaaccacut t 21

<210> 1351

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1351

aaccacugcc agaaagagat t 21

<210> 1352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1352

cagaaagaga agugcuuuat t 21

<210> 1353

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1353
ugcuuugagc cucagcuuat t 21
<210> 1354
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1354
cagcuucucc gguuuuucat t 21
<210> 1355
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1355
cgguuuuucc acaagaauat t 21
<210> 1356
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1356
caagaaugag auaugguaut t 21
<210> 1357
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1357
uaugguauag aacugagcat t 21
<210> 1358
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1358
ugagcaagca gcuguggcat t 21

<210> 1359
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1359

gcuguggcca gaugccagut t 21

<210> 1360

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1360

augccagugc aaggguccut t 21

<210> 1361

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1361

aaggguccug augcccacut t 21

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1362

ugcccacugc cagcggcuat t 21

<210> 1363

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1363

cggcuggcca gccaggccut t 21

<210> 1364

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1364

agccaggccu gccgcaccat t 21

<210> 1365

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1365

cgcaccaacc cgugccucat t 21

<210> 1366

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1366

ugccuccaug ggggucgcut t 21

<210> 1367

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1367
ggggucgcug ccuagaggut t 21
<210> 1368
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1368
cuagaggugg agggccacat t 21

<210> 1369
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1369
agggccaccg ccugugccat t 21
<210> 1370
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1370

ugugccacug cccgguggat t 21

<210> 1371

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1371

cggugggcua caccggagat t 21

<210> 1372

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1372

accggagccu ucugcgacat t 21

<210> 1373

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1373

uucugcgacg uggacaccat t 21

<210> 1374

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1374

gacaccaagg caagcugcut t 21

<210> 1375

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1375
caagcugcua ugauggccat t 21
<210> 1376
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1376
gauggccgcg ggcucagcut t 21
<210> 1377
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1377
ucagcuaccg cggccuggat t 21
<210> 1378
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1378
cggccuggcc aggaccacat t 21

<210> 1379
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1379
aggaccacgc ucucggguat t 21
<210> 1380
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1380
ucgggugcgc ccugucagat t 21
<210> 1381
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1381

cugucagccg ugggccucat t 21

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1382

ugggccucgg aggccaccut t 21

<210> 1383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1383

ccaccuaccg gaacgugaat t 21

<210> 1384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1384

aacgugacug ccgagcaaat t 21

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1385

cgagcaagcg cggaacugat t 21

<210> 1386

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1386
cggaacuggg gacugggcat t 21
<210> 1387
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1387
gacugggcgg ccacgccuut t 21
<210> 1388
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1388
acgccuucug ccggaaccat t 21

<210> 1389
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1389
cggaacccgg acaacgacat t 21
<210> 1390
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1390
aacgacaucc gcccguggut t 21
<210> 1391
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1391
gcccguggug cuucgugcut t 21
<210> 1392
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1392

uucgugcuga accgcgacat t 21

<210> 1393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1393

accgcgaccg gcugagcuat t 21

<210> 1394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1394

cugagcuggg aguacugcat t 21

<210> 1395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1395

uacugcgacc uggcacagut t 21

<210> 1396

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1396

uggcacagug ccagacccat t 21

<210> 1397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1397

agaccccaac ccaggcggat t 21

<210> 1398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1398

aggcggcgcc uccgacccat t 21

<210> 1399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1399

uccgaccccg guguccccut t 21

<210> 1400

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1400

uguccccuag gcuucaugut t 21

<210> 1401

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1401

uucauguccc acucaugcat t 21

<210> 1402

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1402

acucaugccc gcgcagccat t 21

<210> 1403

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1403

cgcagccggc accgccgaat t 21

<210> 1404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1404

accgccgaag ccucagccat t 21

<210> 1405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1405

ucagcccacg acccggacat t 21

<210> 1406

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1406

acccggaccc cgccucagut t 21

<210> 1407

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1407

ccucaguccc agaccccgat t 21

<210> 1408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1408
agaccccggg agccuugcat t 21

<210> 1409
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1409
ccuugccggc gaagcgggat t 21
<210> 1410
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1410
aagcgggagc agccgccuut t 21
<210> 1411
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1411
agccgccuuc ccugaccaat t 21
<210> 1412
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1412
ugaccaggaa cggcccacut t 21
<210> 1413
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1413
cggcccacug agcugcggat t 21
<210> 1414
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1414

ugcgggcagc ggcuccgcat t 21

<210> 1415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1415

cggcuccgca agagucugut t 21

<210> 1416

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1416

agucugucuu cgaugaccat t 21

<210> 1417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1417

cgaugacccg cgucguugat t 21

<210> 1418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1418

ucguuggcgg gcugguggat t 21

<210> 1419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1419
ugguggcgcu acgcggggat t 21
<210> 1420
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1420
uacgcggggc gcaccccuat t 21
<210> 1421
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1421
accccuacau cgccgcgcut t 21
<210> 1422
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1422
gccgcgcugu acuggggcat t 21
<210> 1423
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1423
cuggggccac aguuucugat t 21
<210> 1424
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1424
uuucugcgcc ggcagccuat t 21
<210> 1425
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1425

cggcagccuc aucgccccat t 21

<210> 1426

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1426

ucgcccccug cugggugcut t 21

<210> 1427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1427

ugggugcuga cggccgcuat t 21

<210> 1428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1428

gccgcucacu gccugcagat t 21

<210> 1429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1429

cugcaggacc ggcccgcaat t 21

<210> 1430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1430
ggcccgcacc cgaggaucut t 21
<210> 1431
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1431
cgaggaucug acggugguat t 21
<210> 1432
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1432
guggugcucg gccaggaaat t 21
<210> 1433
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1433
gccaggaacg ccguaaccat t 21
<210> 1434
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1434
cguaaccaca gcugugagat t 21
<210> 1435
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1435
ugugagccgu gccagacgut t 21
<210> 1436
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1436

ugccagacgu uggccgugat t 21

<210> 1437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1437

gccgugcgcu ccuaccgcut t 21

<210> 1438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1438

uaccgcuugc acgaggccut t 21

<210> 1439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1439

acgaggccuu cucgcccgut t 21

<210> 1440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1440

ucgcccguca gcuaccagat t 21

<210> 1441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1441

cuaccagcac gaccuggcut t 21

<210> 1442

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1442

accuggcucu guugcgccut t 21

<210> 1443

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1443

uugcgccuuc aggaggauat t 21

<210> 1444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1444
gaggaugcgg acggcagcut t 21
<210> 1445
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1445
acggcagcug cgcgcuccut t 21
<210> 1446
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1446
cgcuccuguc gccuuacgut t 21
<210> 1447
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1447

ccuuacguuc agccggugut t 21

<210> 1448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1448

agccggugug ccugccaaat t 21

<210> 1449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1449

ugccaagcgg cgccgcgcat t 21

<210> 1450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1450

gcgccgcgcg acccuccgat t 21

<210> 1451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1451

cccuccgaga ccacgcucut t 21

<210> 1452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1452
cgcucugcca gguggccgat t 21
<210> 1453
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1453
agguggccgg cuggggccat t 21
<210> 1454
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1454
uggggccacc aguucgagat t 21
<210> 1455
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1455
uucgaggggg cggaggaaut t 21
<210> 1456
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1456
cggaggaaua ugccagcuut t 21
<210> 1457
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1457
cagcuuccug caggaggcat t 21
<210> 1458
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1458

aggaggcgca gguaccguut t 21

<210> 1459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1459

agguaccguu ccucucccut t 21

<210> 1460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1460

cucucccugg agcgcugcut t 21

<210> 1461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1461

cgcugcucag ccccggacat t 21

<210> 1462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1462

ccggacgugc acggauccut t 21

<210> 1463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1463
cggauccucc auccucccat t 21
<210> 1464
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1464
cauccucccc ggcaugcuat t 21
<210> 1465
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1465
caugcucugc gcaggguuat t 21
<210> 1466
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1466
aggguuccuc gagggcggat t 21
<210> 1467
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1467
gagggcggca ccgaugcgut t 21
<210> 1468
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1468
gaugcgugcc agggugauut t 21

<210> 1469
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1469

agggugauuc cggaggccat t 21

<210> 1470

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1470

cggaggcccg cuggugugut t 21

<210> 1471

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1471

ggugugugag gaccaagcut t 21

<210> 1472

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1472

ccaagcugca gagcgccgat t 21

<210> 1473

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1473

agagcgccgg cucacccuat t 21

<210> 1474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1474

ucacccugca aggcaucaut t 21

<210> 1475

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1475

ggcaucauca gcuggggaut t 21

<210> 1476

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1476

cuggggaucg ggcuguggut t 21

<210> 1477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1477
uguggugacc gcaacaagat t 21
<210> 1478
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1478
caacaagcca ggcgucuaat t 21

<210> 1479
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1479
aggcgucuac accgauguat t 21
<210> 1480
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1480

gauguggccu acuaccugat t 21

<210> 1481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1481

uacuaccugg ccuggaucat t 21

<210> 1482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1482

cuggauccgg gagcacacat t 21

<210> 1483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1483

agcacaccgu uuccugauut t 21

<210> 1484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1484

uccugauugc ucagggacut t 21

<210> 1485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1485
cagggacuca ucuuucccut t 21
<210> 1486
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1486
uuucccuccu uggugauuat t 21
<210> 1487
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1487
uggugauucc gcagugagat t 21
<210> 1488
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1488
agugagagag uggcugggat t 21

<210> 1489
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1489
gcuggggcau ggaaggcaat t 21
<210> 1490
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1490
uggaaggcaa gauuguguat t 21
<210> 1491
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1491

uugugucccа uucccccaat t 21

<210> 1492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1492

ucccccagug cggccagcut t 21

<210> 1493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1493

gccagcuccg cgccaggaut t 21

<210> 1494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1494

gccaggaugg cgcaggaaat t 21

<210> 1495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1495

gcaggaacuc aauaaaguat t 21

<210> 1496

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1496

aauaaagugc uuugaaaaut t 21

<210> 1497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1497

uugaaaaugc ugagaaaaat t 21

<210> 1498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1498

agcugccuau ccaggaguct t 21

<210> 1499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1499
ucguuggucc agcugccuat t 21
<210> 1500
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1500
auggcauccg uccguuggut t 21
<210> 1501
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1501
agcagagccc ucauggcaut t 21
<210> 1502
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1502

accccaggag cagcagagct t 21

<210> 1503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1503

accagcagga accccaggat t 21

<210> 1504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1504

acuccaagcu caccagcagt t 21

<210> 1505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1505

ugaaaguguu gacuccaagt t 21

<210> 1506

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1506

ucaaggugga aucgaaagut t 21

<210> 1507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1507

uggggcuuc ccaagguggt t 21

<210> 1508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1508

acuuaugcuc cuuggggct t 21

<210> 1509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1509

uuucagcuuu guacuuaugt t 21

<210> 1510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1510

acugugugcu cuucagcuut t 21

<210> 1511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1511

acagugagaa cgacugugut t 21

<210> 1512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1512

uccccgguga cagugagaat t 21

<210> 1513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1513

aguggcaggg cuccccggut t 21

<210> 1514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1514

acuggaaggg gaaguggcat t 21

<210> 1515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1515

ucugccggug guacuggaat t 21

<210> 1516

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1516

uugugguaca gcugccggut t 21

<210> 1517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1517

uguggguaca uuugugguat t 21

<210> 1518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1518
uggccggccc uuguggguat t 21

<210> 1519
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1519
ugcugagggc cuggccggct t 21
<210> 1520
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1520
uuagcacacc agggcugagt t 21
<210> 1521
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1521
aguugggggu gguagcacat t 21
<210> 1522
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1522
ucugaucaaa guuggggggut t 21
<210> 1523
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1523
ucccaucgcu gguccugaut t 21
<210> 1524
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1524

aaacaguauc cccaucgcut t 21

<210> 1525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1525

ucuugggcuc caaacaguat t 21

<210> 1526

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1526

uggucuuuca cuuucuuggt t 21

<210> 1527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1527

guuugcugca guggucuuut t 21

<210> 1528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1528

aggggcugug uuugcugcat t 21

<210> 1529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1529
uuccuuucug gcaggggcut t 21
<210> 1530
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1530
acacaggucc cuccuuucut t 21
<210> 1531
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1531
uuggcauguu cacacaggut t 21
<210> 1532
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1532
agugggggcc gcuuggcaut t 21
<210> 1533
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1533
ugacagagac agugggggct t 21
<210> 1534
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1534
agugguuucc agugaggugt t 21
<210> 1535
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1535

ucucuuucug gcagugguut t 21

<210> 1536

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1536

uaaagcacuu cucuuucugt t 21

<210> 1537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1537

uaagcugagg cucaaagcat t 21

<210> 1538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1538

ugaaaaaccg gagaagcugt t 21

<210> 1539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1539

uauucuugug gaaaaaccgt t 21

<210> 1540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1540
auaccauauc ucauucuugt t 21
<210> 1541
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1541
ugcucaguuc uauaccauat t 21
<210> 1542
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1542
ugccacagcu gcuugcucat t 21
<210> 1543
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1543
acuggcaucu ggccacagct t 21
<210> 1544
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1544
aggacccuug cacuggcaut t 21
<210> 1545
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1545
agugggcauc aggacccuut t 21
<210> 1546
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1546

uagccgcugg cagugggcat t 21

<210> 1547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1547

aggccuggcu ggccagccgt t 21

<210> 1548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1548

uggugcggca ggccuggcut t 21

<210> 1549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1549

ugaggcacgg guuggugcgt t 21

<210> 1550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1550

agcgaccccc auggaggcat t 21

<210> 1551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400
> 1551

accucuaggc agcgacccct t 21

<210> 1552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1552

uguggcccuc caccucuagt t 21

<210> 1553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1553

uggcacaggc gguggcccut t 21

<210> 1554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1554
uccaccgggc aguggcacat t 21
<210> 1555
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1555
ucuccggugu agcccaccgt t 21
<210> 1556
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1556
ugucgcagaa ggcuccggut t 21
<210> 1557
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1557

ugguguccac gucgcagaat t 21

<210> 1558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1558

agcagcuugc cuugguguct t 21

<210> 1559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1559

uggccaucau agcagcuugt t 21

<210> 1560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1560

agcugagccc gcggccauct t 21

<210> 1561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1561

uccaggccgc gguagcugat t 21

<210> 1562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1562
ugugguccug gccaggccgt t 21
<210> 1563
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1563
uacccgagag cgugguccut t 21
<210> 1564
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1564
ucugacaggg cgcacccgat t 21
<210> 1565
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1565
ugaggcccac ggcugacagt t 21
<210> 1566
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1566
agguggccuc cgaggcccat t 21
<210> 1567
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1567
uucacguucc gguagguggt t 21
<210> 1568
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1568

uuugcucggc agucacguut t 21

<210> 1569

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1569

ucaguuccgc gcuugcucgt t 21

<210> 1570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1570

ugcccagucc ccaguuccgt t 21

<210> 1571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1571

aaggcguggc cgcccaguct t 21

<210> 1572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1572

ugguuccggc agaaggcgut t 21

<210> 1573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1573
ugucguuguc cggguuccgt t 21
<210> 1574
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1574
accacgggcg gaugucguut t 21
<210> 1575
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1575
agcacgaagc accacgggct t 21
<210> 1576
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1576
ugucgcgguu cagcacgaat t 21
<210> 1577
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1577
uagcucagcc ggucgcggut t 21
<210> 1578
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1578
ugcaguacuc ccagcucagt t 21

<210> 1579
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1579

acugugccag gucgcaguat t 21

<210> 1580

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1580

ugggucuggc acugugccat t 21

<210> 1581

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1581

uccgccuggg uuggggucut t 21

<210> 1582

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1582

ugggucggag gcgccgccut t 21

<210> 1583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1583

aggggacacc ggggucggat t 21

<210> 1584

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1584

acaugaagcc uaggggacat t 21

<210> 1585

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1585

ugcaugagug ggacaugaat t 21

<210> 1586

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1586

uggcugcgcg ggcaugagut t 21

<210> 1587

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1587
uucggcggug ccggcugcgt t 21
<210> 1588
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1588
uggcugaggc uucggcggut t 21

<210> 1589
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1589
uguccggguc gugggcugat t 21
<210> 1590
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1590

acugaggcgg gguccgggut t 21

<210> 1591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1591

ucggggucug ggacugaggt t 21

<210> 1592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1592

ugcaaggcuc ccggggucut t 21

<210> 1593

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1593

ucccgcuucg ccggcaaggt t 21

<210> 1594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1594

aaggcggcug cucccgcuut t 21

<210> 1595

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1595
uuggucaggg aaggcggcut t 21
<210> 1596
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1596
agugggccgu uccuggucat t 21
<210> 1597
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1597
uccgcagcuc agugggccgt t 21
<210> 1598
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1598
ugcggagccg cugcccgcat t 21

<210> 1599
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1599
acagacucuu gcggagccgt t 21
<210> 1600
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1600
uggucaucga agacagacut t 21
<210> 1601
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1601

ucaacgacgc gggucaucgt t 21

<210> 1602

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1602

uccaccagcc cgccaacgat t 21

<210> 1603

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1603

ucccgcgua gcgccaccat t 21

<210> 1604

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1604

uaggggugcg ccccgcguat t 21

<210> 1605

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1605

agcgcggcga uguaggggut t 21

<210> 1606

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1606
ugccccagua cagcgcggct t 21
<210> 1607
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1607
ucagaaacug uggccccagt t 21
<210> 1608
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1608
uaggcugccg gcgcagaaat t 21

<210> 1609
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1609
uggggcgaug aggcugccgt t 21
<210> 1610
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1610
agcacccagc agggggcgat t 21
<210> 1611
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1611
uagcggccgu cagcacccat t 21
<210> 1612
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1612

ucugcaggca gugagcggct t 21

<210> 1613

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1613

uugcgggccg guccugcagt t 21

<210> 1614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1614

agauccucgg gugcgggcct t 21

<210> 1615

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1615

uaccaccguc agauccucgt t 21

<210> 1616

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1616

uuuccuggcc gagcaccact t 21

<210> 1617

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1617
ugguuacggc guuccuggct t 21
<210> 1618
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1618
ucucacagcu gugguuacgt t 21

<210> 1619
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1619
acgucuggca cggcucacat t 21
<210> 1620
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1620

ucacggccaa cgucuggcat t 21

<210> 1621

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1621

agcgguagga gcgcacggct t 21

<210> 1622

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1622

aggccucgug caagcgguat t 21

<210> 1623

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1623

acgggcgaga aggccucgut t 21

<210> 1624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1624

ucugguagcu gacgggcgat t 21

<210> 1625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1625

agccaggucg ugcugguagt t 21

<210> 1626

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1626

aggcgcaaca gagccaggut t 21

<210> 1627

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1627

uauccuccug aaggcgcaat t 21

<210> 1628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1628
agcugccguc cgcauccuct t 21

<210> 1629
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1629
aggagcgcgc agcugccgut t 21
<210> 1630
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1630
acguaaggcg acaggagcgt t 21
<210> 1631
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1631
acaccggcug aacguaaggt t 21
<210> 1632
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1632
uuuggcaggc acaccggcut t 21
<210> 1633
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1633
ugcgcggcgc cgcuuggcat t 21
<210> 1634
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1634

ucggaggguc gcgcggcgct t 21

<210> 1635

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1635

agagcguggu cucggagggt t 21

<210> 1636

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1636

ucggccaccu ggcagagcgt t 21

<210> 1637

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1637

uggccccagc cggccaccut t 21

<210> 1638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1638

ucucgaacug guggccccat t 21

<210> 1639

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1639
auuccuccgc ccccucgaat t 21
<210> 1640
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1640
aagcuggcau auuccuccgt t 21
<210> 1641
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1641
ugccuccugc aggaagcugt t 21
<210> 1642
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1642
aacgguaccu gcgccuccut t 21
<210> 1643
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1643
agggagagga acgguaccut t 21
<210> 1644
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1644
agcagcgcuc cagggagagt t 21
<210> 1645
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1645

uguccggggc ugagcagcgt t 21

<210> 1646

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1646

aggauccgug cacguccggt t 21

<210> 1647

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1647

ugggaggaug gaggauccgt t 21

<210> 1648

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1648

uagcaugccg gggaggaugt t 21

<210> 1649

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1649

uaacccugcg cagagcaugt t 21

<210> 1650

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1650
uccgcccucg aggaacccut t 21
<210> 1651
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1651
acgcaucggu gccgcccuct t 21
<210> 1652
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1652
aaucacccug gcacgcauct t 21
<210> 1653
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1653
uggccuccgg aaucacccut t 21
<210> 1654
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1654
acacaccagc gggccuccgt t 21
<210> 1655
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1655
agcuuggucc ucacacacct t 21
<210> 1656
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1656

ucggcgcucu gcagcuuggt t 21

<210> 1657

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1657

uagggugagc cggcgcucut t 21

<210> 1658

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1658

augaugccuu gcagggugat t 21

<210> 1659

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1659

aucccagcu gaugaugcct t 21

<210> 1660

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1660

accacagccc gaucccagt t 21

<210> 1661

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400
> 1661

ucuuguugcg gucaccacat t 21

<210> 1662

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1662

uuagacgccu ggcuuguugt t 21

<210> 1663

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1663

uacaucggug uagacgccut t 21

<210> 1664

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1664
ucagguagua ggccacauct t 21
<210> 1665
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1665
ugauccaggc cagguaguat t 21
<210> 1666
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1666
ugugugcucc cggauccagt t 21
<210> 1667
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1667

aaucaggaaa cggugugcut t 21

<210> 1668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1668

agucccugag caaucaggat t 21

<210> 1669

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1669

agggaaagau gagucccugt t 21

<210> 1670

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1670

uaaucaccaa ggagggaaat t 21

<210> 1671

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1671

ucucacugcg gaaucaccat t 21

<210> 1672

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1672
ucccagccac ucucucacut t 21
<210> 1673
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1673
uugccuucca ugccccagct t 21
<210> 1674
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1674
uacacaaucu ugccuuccat t 21
<210> 1675
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1675
uuggggggaau gggacacaat t 21
<210> 1676
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1676
agcuggccgc acuggggggat t 21
<210> 1677
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1677
auccuggcgc ggagcuggct t 21
<210> 1678
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1678

uuuccugcgc cauccuggct t 21

<210> 1679

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1679

uacuuuauug aguuccugct t 21

<210> 1680

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1680

auuuucaaag cacuuuauut t 21

<210> 1681

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1681

uuuuucucag cauuuucaat t 21

<210> 1682

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1682

gacuccugga uaggcagcu 19

<210> 1683

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1683

uaggcagcug gaccaacgg 19

<210> 1684

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1684

accaacggac ggaugccau 19

<210> 1685

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1685

augccaugag ggcucugcu 19

<210> 1686

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1686

gcucugcugc uccuggggu 19

<210> 1687

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1687

uccuggggguu ccugcuggu 19

<210> 1688

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1688

cugcugguga gcuuggagu 19

<210> 1689

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1689

cuuggaguca acacuuucg 19

<210> 1690

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1690

acuuucgauu ccaccuugg 19

<210> 1691

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1691

ccaccuuggg aagccccca 19

<210> 1692

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1692

gcccccaagg agcauaagu 19

<210> 1693

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1693

cauaaguaca aagcugaag 19

<210> 1694

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1694

aagcugaaga gcacacagu 19

<210> 1695

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1695

acacagucgu ucucacugu 19

<210> 1696

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1696

uucucacugu caccgggga 19

<210> 1697

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1697

accggggagc ccugccacu 19

<210> 1698

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1698

ugccacuucc ccuuccagu 19

<210> 1699

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1699

uuccaguacc accggcagc 19

<210> 1700

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1700

accggcagcu guaccacaa 19

<210> 1701

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1701

uaccacaaau guacccaca 19

<210> 1702

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1702

uacccacaag ggccggcca 19

<210> 1703

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1703

gccggccagg cccucagcc 19

<210> 1704

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1704

cucagcccug gugugcuac 19

<210> 1705

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1705

ugugcuacca cccccaacu 19

<210> 1706

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1706

accccaacu uugaucagg 19

<210> 1707

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1707

aucaggacca gcgaugggg 19

<210> 1708

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1708

agcgaugggg auacuguuu 19

<210> 1709

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1709

uacuguuugg agcccaaga 19

<210> 1710

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1710

ccaagaaagu gaaagacca 19

<210> 1711

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1711

aaagaccacu gcagcaaac 19

<210> 1712

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1712

ugcagcaaac acagccccu 19

<210> 1713

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1713

agccccugcc agaaaggag 19

<210> 1714

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1714

agaaaggagg gaccugugu 19

<210> 1715

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1715

accuguguga acaugccaa 19

<210> 1716

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1716

augccaagcg gcccccacu 19

<210> 1717

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1717

gcccccacug ucucugucc 19

<210> 1718

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1718

caccucacug gaaaccacu 19

<210> 1719

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1719

aaccacugcc agaaagaga 19

<210> 1720

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1720

cagaaagaga agugcuuug 19

<210> 1721

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1721

ugcuuugagc cucagcuuc 19

<210> 1722

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1722

cagcuucucc gguuuuucc 19

<210> 1723

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1723

cgguuuuucc acaagaaug 19

<210> 1724

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1724

caagaaugag auaugguau 19

<210> 1725

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1725

uaugguauag aacugagca 19

<210> 1726

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1726

ugagcaagca gcuguggcc 19

<210> 1727

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1727

gcuguggcca gaugccagu 19

<210> 1728

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1728

augccagugc aaggguccu 19

<210> 1729

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1729

aaggguccug augcccacu 19

<210> 1730

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1730

ugcccacugc cagcggcug 19

<210> 1731

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1731

cggcuggcca gccaggccu 19

<210> 1732

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1732

agccaggccu gccgcacca 19

<210> 1733

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1733

cgcaccaacc cgugccucc 19

<210> 1734

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1734

ugccuccaug ggggucgcu 19

<210> 1735

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1735

ggggucgcug ccuagaggu 19

<210> 1736

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1736

cuagaggugg agggccacc 19

<210> 1737

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1737

agggccaccg ccugugcca 19

<210> 1738

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1738

ugugccacug cccgguggg 19

<210> 1739

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1739

cggugggcua caccggagc 19

<210> 1740

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1740

accggagccu ucugcgacg 19

<210> 1741

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1741

uucugcgacg uggacacca 19

<210> 1742

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1742

gacaccaagg caagcugcu 19

<210> 1743

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1743

caagcugcua ugauggccg 19

<210> 1744

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1744

gauggccgcg ggcucagcu 19

<210> 1745

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1745

ucagcuaccg cggccuggc 19

<210> 1746

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1746

cggccuggcc aggaccacg 19

<210> 1747

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1747

aggaccacgc ucucgggug 19

<210> 1748

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1748

ucgggugcgc ccugucagc 19

<210> 1749

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1749

cugucagccg ugggccucg 19

<210> 1750

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1750

ugggccucgg aggccaccu 19

<210> 1751

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1751

ccaccuaccg gaacgugac 19

<210> 1752

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1752

aacgugacug ccgagcaag 19

<210> 1753

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1753

cgagcaagcg cggaacugg 19

<210> 1754

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1754

cggaacuggg gacugggcg 19

<210> 1755

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1755

gacugggcgg ccacgccuu 19

<210> 1756

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1756

acgccuucug ccggaaccc 19

<210> 1757

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1757

cggaacccgg acaacgaca 19

<210> 1758

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1758

aacgacaucc gcccguggu 19

<210> 1759

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1759

gcccguggug cuucgugcu 19

<210> 1760

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1760

uucgugcuga accgcgacc 19

<210> 1761

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1761

accgcgaccg gcugagcug 19

<210> 1762

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1762

cugagcuggg aguacugcg 19

<210> 1763

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1763

uacugcgacc uggcacagu 19

<210> 1764

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1764

uggcacagug ccagacccc 19

<210> 1765

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1765

agaccccaac ccaggcggc 19

<210> 1766

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1766

aggcggcgcc uccgacccc 19

<210> 1767

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1767

uccgaccccg gugucccu 19

<210> 1768

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1768

uguccccuag gcuucaugu 19

<210> 1769

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1769

uucauguccc acucaugcc 19

<210> 1770

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1770

acucaugccc gcgcagccg 19

<210> 1771

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1771

cgcagccggc accgccgaa 19

<210> 1772

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1772

accgccgaag ccucagccc 19

<210> 1773

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1773

ucagcccacg acccggacc 19

<210> 1774

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1774

acccggaccc cgccucagu 19

<210> 1775

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1775

ccucaguccc agaccccgg 19

<210> 1776

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1776

agaccccggg agccuugcc 19

<210> 1777

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1777

ccuugccggc gaagcggga 19

<210> 1778

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1778

aagcgggagc agccgccuu 19

<210> 1779

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1779

agccgccuuc ccugaccag 19

<210> 1780

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1780

ugaccaggaa cggcccacu 19

<210> 1781

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1781

cggcccacug agcugcggg 19

<210> 1782

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1782

ugcgggcagc ggcuccgca 19

<210> 1783

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1783

cggcuccgca agagucugu 19

<210> 1784

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1784

agucugucuu cgaugaccc 19

<210> 1785

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1785

cgaugacccg cgucguugg 19

<210> 1786

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1786

ucguuggcgg gcugguggc 19

<210> 1787

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1787

ugguggcgcu acgcggggc 19

<210> 1788

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1788

uacgcggggc gcaccccua 19

<210> 1789

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1789

accccuacau cgccgcgcu 19

<210> 1790

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1790

gccgcgcugu acuggggcc 19

<210> 1791

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1791

cuggggccac aguuucugc 19

<210> 1792

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1792

uuucugcgcc ggcagccuc 19

<210> 1793

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1793

cggcagccuc aucgccccc 19

<210> 1794

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1794

ucgccccug cugggugcu 19

<210> 1795

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1795

ugggugcuga cggccgcuc 19

<210> 1796

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1796

gccgcucacu gccugcagg 19

<210> 1797

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1797

cugcaggacc ggcccgcac 19

<210> 1798

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1798

ggcccgcacc cgaggaucu 19

<210> 1799

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1799

cgaggaucug acgguggug 19

<210> 1800

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1800

guggugcucg gccaggaac 19

<210> 1801

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1801

gccaggaacg ccguaacca 19

<210> 1802

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1802

cguaaccaca gcugugagc 19

<210> 1803

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1803

ugugagccgu gccagacgu 19

<210> 1804

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1804

ugccagacgu uggccgugc 19

<210> 1805

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1805

gccgugcgcu ccuaccgcu 19

<210> 1806

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1806

uaccgcuugc acgaggccu 19

<210> 1807

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1807

acgaggccuu cucgcccgu 19

<210> 1808

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1808

ucgcccguca gcuaccagc 19

<210> 1809

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1809

cuaccagcac gaccuggcu 19

<210> 1810

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1810

accuggcucu guugcgccu 19

<210> 1811

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1811

uugcgccuuc aggaggaug 19

<210> 1812

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1812

gaggaugcgg acggcagcu 19

<210> 1813

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1813

acggcagcug cgcgcuccu 19

<210> 1814

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1814

cgcuccuguc gccuuacgu 19

<210> 1815

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1815

ccuuacguuc agccggugu 19

<210> 1816

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1816

agccggugug ccugccaag 19

<210> 1817

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1817

ugccaagcgg cgccgcgcg 19

<210> 1818

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1818

gcgccgcgcg acccuccga 19

<210> 1819

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1819

cccuccgaga ccacgcucu 19

<210> 1820

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1820

cgcucugcca gguggccgg 19

<210> 1821

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1821

agguggccgg cuggggcca 19

<210> 1822

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1822

uggggccacc aguucgagg 19

<210> 1823

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1823

uucgaggggg cggaggaau 19

<210> 1824

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1824

cggaggaaua ugccagcuu 19

<210> 1825

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1825

cagcuuccug caggaggcg 19

<210> 1826

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1826

aggaggcgca gguaccguu 19

<210> 1827

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1827

agguaccguu ccucucccu 19

<210> 1828

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1828

cucucccugg agcgcugcu 19

<210> 1829

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1829

cgcugcucag ccccggacg 19

<210> 1830

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1830

ccggacgugc acggauccu 19

<210> 1831

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1831

cggauccucc auccucccc 19

<210> 1832

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1832

cauccucccc ggcaugcuc 19

<210> 1833

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1833

caugcucugc gcaggguuc 19

<210> 1834

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1834

aggguuccuc gagggcggc 19

<210> 1835

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1835

gagggcggca ccgaugcgu 19

<210> 1836

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1836

gaugcgugcc agggugauu 19

<210> 1837

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1837

agggugauuc cggaggccc 19

<210> 1838

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1838

cggaggcccg cuggugugu 19

<210> 1839

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1839

ggugugugag gaccaagcu 19

<210> 1840

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1840

ccaagcugca gagcgccgg 19

<210> 1841

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1841

agagcgccgg cucacccug 19

<210> 1842

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1842

ucacccugca aggcaucau 19

<210> 1843

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1843

ggcaucauca gcuggggau 19

<210> 1844

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1844

cuggggaucg ggcuguggu 19

<210> 1845

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1845

uguggugacc gcaacaagc 19

<210> 1846

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1846

caacaagcca ggcgucuac 19

<210> 1847

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1847

aggcgucuac accgaugug 19

<210> 1848

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1848

gauguggccu acuaccugg 19

<210> 1849

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1849

uacuaccugg ccuggaucc 19

<210> 1850

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1850

cuggauccgg gagcacacc 19

<210> 1851

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1851

agcacaccgu uuccugauu 19

<210> 1852

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1852

uccugauugc ucagggacu 19

<210> 1853

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1853

cagggacuca ucuuucccu 19

<210> 1854

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1854

uuucccuccu uggugauuc 19

<210> 1855

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1855

uggugauucc gcagugaga 19

<210> 1856

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1856

agugagagag uggcugggg 19

<210> 1857

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1857

gcuggggcau ggaaggcaa 19

<210> 1858

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1858

uggaaggcaa gauuguguc 19

<210> 1859

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1859

uuguguccca uucccccag 19

<210> 1860

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1860

ucccccagug cggccagcu 19

<210> 1861

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1861

gccagcuccg cgccaggau 19

<210> 1862

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1862

gccaggaugg cgcaggaac 19

<210> 1863

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1863

gcaggaacuc aauaaagug 19

<210> 1864

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1864

aauaaagugc uuugaaaau 19

<210> 1865

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1865

uugaaaaugc ugagaaaaa 19

<210> 1866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1866

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 1867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1867

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 1868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1868

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 1869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1869

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 1870

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1870

gccaggaugg cgcaggaaa 19

<210> 1871

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1871

ccaggauggc gcaggaacu 19

<210> 1872

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1872

caggauggcg caggaacua 19

<210> 1873

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1873

aggauggcgc aggaacuca 19

<210> 1874

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1874

ggauggcgca ggaacucaa 19

<210> 1875

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1875

gauggcgcag gaacucaau 19

<210> 1876

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1876

auggcgcagg aacucaaua 19

<210> 1877

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1877

uggcgcagga acucaauaa 19

<210> 1878

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1878

ggcgcaggaa cucaauaaa 19

<210> 1879

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1879

gcgcaggaac ucaauaaaa 19

<210> 1880

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1880

cgcaggaacu caauaaagu 19

<210> 1881

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1881

gcaggaacuc aauaaagua 19

<210> 1882

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1882

caggaacuca auaaaguga 19

<210> 1883

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1883

aggaacucaa uaaagugcu 19

<210> 1884

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1884

ggaacucaau aaagugcuu 19

<210> 1885

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1885

gaacucaaua aagugcuuu 19

<210> 1886

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1886

aacucaauaa agugcuuua 19

<210> 1887

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1887

acucaauaaa gugcuuuga 19

<210> 1888

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1888

ucaauaaagu gcuuugaaa 19

<210> 1889

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1889

caauaaagug cuuugaaaa 19

<210> 1890

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1890

aauaaagugc uuugaaaau 19

<210> 1891

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1891

auaaagugcu uugaaaaua 19

<210> 1892

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1892

uaaagugcuu ugaaaauga 19

<210> 1893

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1893

aaagugcuuu gaaaaugcu 19

<210> 1894

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1894

aagugcuuug aaaaugcua 19

<210> 1895

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1895

agugcuuuga aaaugcuga 19

<210> 1896

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1896

gugcuuugaa aaugcugaa 19

<210> 1897

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1897

ugcuuugaaa augcugaga 19

<210> 1898

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1898

gcuuugaaaa ugcugagaa 19

<210> 1899

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1899

cuuugaaaau gcugagaaa 19

<210> 1900

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1900

uuugaaaaug cugagaaaa 19

<210> 1901

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1901

uugaaaaugc ugagaaaaa 19

<210> 1902

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1902

ugaaaaugcu gagaaaaaa 19

<210> 1903

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1903

gaaaaugcug agaaaaaaa 19

<210> 1904

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1904

aaaaugcuga gaaaaaaaa 19

<210> 1905

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1905

aaaugcugag aaaaaaaaa 19

<210> 1906

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1906

aaugcugaga aaaaaaaaa 19

<210> 1907

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1907

augcugagaa aaaaaaaaa 19

<210> 1908

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1908

uuuccugcgc cauccuggc 19

<210> 1909

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1909

aguuccugcg ccauccugg 19

<210> 1910

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1910

uaguuccugc gccauccug 19

<210> 1911

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1911

ugaguuccug cgccauccu 19

<210> 1912

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1912

uugaguuccu gcgccaucc 19

<210> 1913

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1913

auugaguucc ugcgccauc 19

<210> 1914

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1914

uauugaguuc cugcgccau 19

<210> 1915

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1915

uuauugaguu ccugcgcca 19

<210> 1916

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1916

uuuauugagu uccugcgcc 19

<210> 1917

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1917

uuuuauugag uuccugcgc 19

<210> 1918

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1918

acuuuauuga guuccugcg 19

<210> 1919

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1919

uacuuuauug aguuccugc 19

<210> 1920

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1920

ucacuuuauu gaguuccug 19

<210> 1921

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1921

agcacuuuau ugaguuccu 19

<210> 1922

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1922

aagcacuuua uugaguucc 19

<210> 1923

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1923

aaagcacuuu auugaguuc 19

<210> 1924

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1924

uaaagcacuu uauugaguu 19

<210> 1925

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1925

ucaaagcacu uuauugagu 19

<210> 1926

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1926

uuucaaagca cuuuauuga 19

<210> 1927

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1927

uuuucaaagc acuuuauug 19

<210> 1928

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1928

auuuucaaag cacuuuauu 19

<210> 1929

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1929

uauuuucaaa gcacuuuau 19

<210> 1930

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1930

ucauuuucaa agcacuuua 19

<210> 1931

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1931

agcauuuuca aagcacuuu 19

<210> 1932

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1932

uagcauuuuc aaagcacuu 19

<210> 1933

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1933

ucagcauuuu caaagcacu 19

<210> 1934

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1934

uucagcauuu ucaaagcac 19

<210> 1935

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1935

ucucagcauu uucaaagca 19

<210> 1936

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1936

uucucagcau uuucaaagc 19

<210> 1937

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1937

uuucucagca uuuucaaag 19

<210> 1938

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1938

uuuucucagc auuuucaaa 19

<210> 1939

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1939

uuuuucucag cauuuucaa 19

<210> 1940

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1940

uuuuuucuca gcauuuuca 19

<210> 1941

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1941

uuuuuuucuc agcauuuuc 19

<210> 1942

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1942

uuuuuuuucu cagcauuuu 19

<210> 1943

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1943

uuuuuuuuuc ucagcauuu 19

<210> 1944

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1944

uuuuuuuuuu cucagcauu 19

<210> 1945

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1945

uuuuuuuuuu ucucagcau 19

<210> 1946

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1946

gccaggaugg cgcaggaaat t 21

<210> 1947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1947

ccaggauggc gcaggaacut t 21

<210> 1948

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1948

caggauggcg caggaacuat t 21

<210> 1949

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1949

aggauggcgc aggaacucat t 21

<210> 1950

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1950

ggauggcgca ggaacucaat t 21

<210> 1951

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1951

gauggcgcag gaacucaaut t 21

<210> 1952

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1952

auggcgcagg aacucaauat t 21

<210> 1953

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1953

uggcgcagga acucaauaat t 21

<210> 1954

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1954

ggcgcaggaa cucaauaaat t 21

<210> 1955

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1955

gcgcaggaac ucaauaaaat t 21

<210> 1956

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1956

cgcaggaacu caauaaagut t 21

<210> 1957

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1957

gcaggaacuc aauaaaguat t 21

<210> 1958

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1958

caggaacuca auaaagugat t 21

<210> 1959

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1959

aggaacucaa uaaagugcut t 21

<210> 1960

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1960

ggaacucaau aaagugcuut t 21

<210> 1961

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1961
gaacucaaua aagugcuuut t 21
<210> 1962
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1962
aacucaauaa agugcuuuat t 21

<210> 1963
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1963
acucaauaaa gugcuuugat t 21
<210> 1964
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1964

ucaauaaagu gcuuugaaat t 21

<210> 1965

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1965

caauaaagug cuuugaaaat t 21

<210> 1966

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1966

aauaaagugc uuugaaaaut t 21

<210> 1967

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1967

auaaagugcu uugaaaauat t 21

<210> 1968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1968

uaaagugcuu ugaaaaugat t 21

<210> 1969

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1969

aaagugcuuu gaaaaugcut t 21

<210> 1970

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1970

aagugcuuug aaaaugcuat t 21

<210> 1971

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1971

agugcuuuga aaaugcugat t 21

<210> 1972

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1972

gugcuuugaa aaugcugaat t 21

<210> 1973

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1973

ugcuuugaaa augcugagat t 21

<210> 1974

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1974

gcuuugaaaa ugcugagaat t 21

<210> 1975

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1975

cuuugaaaau gcugagaaat t 21

<210> 1976

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1976

uuugaaaaug cugagaaaat t 21

<210> 1977

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1977

uugaaaaugc ugagaaaaat t 21

<210> 1978

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1978

ugaaaaugcu gagaaaaaat t 21

<210> 1979

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1979

gaaaaugcug agaaaaaaat t 21

<210> 1980

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1980

aaaaugcuga gaaaaaaaat t 21

<210> 1981

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1981

aaaugcugag aaaaaaaaat t 21

<210> 1982

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1982

aaugcugaga aaaaaaaaat t 21

<210> 1983

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1983

augcugagaa aaaaaaaaat t 21

<210> 1984

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1984

uuuccugcgc cauccuggct t 21

<210> 1985

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1985

aguuccugcg ccauccuggt t 21

<210> 1986

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1986

uaguuccugc gccauccugt t 21

<210> 1987

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1987

ugaguuccug cgccauccut t 21

<210> 1988

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1988

uugaguuccu gcgccaucct t 21

<210> 1989

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1989

auugaguucc ugcgccauct t 21

<210> 1990

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1990

uauugaguuc cugcgccaut t 21

<210> 1991

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1991

uuauugaguu ccugcgccat t 21

<210> 1992

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1992

uuuauugagu uccugcgcct t 21

<210> 1993

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1993

uuuuauugag uuccugcgct t 21

<210> 1994

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1994

acuuuauuga guuccugcgt t 21

<210> 1995

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1995

uacuuuauug aguuccugct t 21

<210> 1996

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1996

ucacuuuauu gaguuccugt t 21

<210> 1997

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1997
agcacuuuau ugaguuccut t 21
<210> 1998
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1998
aagcacuuua uugaguucct t 21
<210> 1999
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1999
aaagcacuuu auugaguuct t 21

<210> 2000

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2000

uaaagcacuu uauugaguut t 21

<210> 2001

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2001

ucaaagcacu uuauugagut t 21

<210> 2002

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2002

uuucaaagca cuuuauugat t 21

<210> 2003

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2003

uuuucaaagc acuuuauugt t 21

<210> 2004

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2004

auuuucaaag cacuuuauut t 21

<210> 2005

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 2005

uauuuucaaa gcacuuuaut t 21

<210> 2006

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2006

ucauuuucaa agcacuuuat t 21

<210> 2007

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2007

agcauuuuca aagcacuuut t 21

<210> 2008

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2008

uagcauuuuc aaagcacuut t 21

<210> 2009

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2009

ucagcauuuu caaagcacut t 21

<210> 2010

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2010

uucagcauuu ucaaagcact t 21

<210> 2011

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2011

ucucagcauu uucaaagcat t 21

<210> 2012

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2012

uucucagcau uuucaaagct t 21

<210> 2013

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2013

uuucucagca uuuucaaagt t 21

<210> 2014

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2014

uuuucucagc auuuucaaat t 21

<210> 2015

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 2015

uuuuucucag cauuuucaat t 21

<210> 2016

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2016

uuuuuucuca gcauuuucat t 21

<210> 2017

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2017

uuuuuuucuc agcauuuuct t 21

<210> 2018

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2018

uuuuuuuucu cagcauuuut t 21

<210> 2019

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2019

uuuuuuuuuc ucagcauuut t 21

<210> 2020

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2020

uuuuuuuuuu cucagcauut t 21

<210> 2021

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2021

uuuuuuuuuu ucucagcaut t 21

<210> 2022

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2022

gccaggaugg cgcaggaac 19

<210> 2023

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2023

ccaggauggc gcaggaacu 19

<210> 2024

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2024

caggauggcg caggaacuc 19

<210> 2025

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2025

aggauggcgc aggaacuca 19

<210> 2026

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2026

ggauggcgca ggaacucaa 19

<210> 2027

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2027

gauggcgcag gaacucaau 19

<210> 2028

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2028

auggcgcagg aacucaaua 19

<210> 2029

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2029
uggcgcagga acucaauaa 19
<210> 2030
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2030
ggcgcaggaa cucaauaaa 19
<210> 2031
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2031
gcgcaggaac ucaauaaag 19
<210> 2032
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2032
cgcaggaacu caauaaagu 19

<210> 2033

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2033

gcaggaacuc aauaaagug 19

<210> 2034

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2034

caggaacuca auaaagugc 19

<210> 2035

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2035

aggaacucaa uaaagugcu 19

<210> 2036

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2036

ggaacucaau aaagugcuu 19

<210> 2037

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2037

gaacucaaua aagugcuuu 19

<210> 2038

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2038

aacucaauaa agugcuuug 19

<210> 2039

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2039

acucaauaaa gugcuuuga 19

<210> 2040

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2040

ucaauaaagu gcuuugaaa 19

<210> 2041

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2041

caauaaagug cuuugaaaa 19

<210> 2042

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2042

aauaaagugc uuugaaaau 19

<210> 2043

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2043

auaaagugcu uugaaaaug 19

<210> 2044

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2044

uaaagugcuu ugaaaaugc 19

<210> 2045

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2045

aaagugcuuu gaaaaugcu 19

<210> 2046

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2046

aagugcuuug aaaaugcug 19

<210> 2047

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2047

agugcuuuga aaaugcuga 19

<210> 2048

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2048

gugcuuugaa aaugcugag 19

<210> 2049

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2049

ugcuuugaaa augcugaga 19

<210> 2050

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2050

gcuuugaaaa ugcugagaa 19

<210> 2051

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2051
cuuugaaaau gcugagaaa 19
<210> 2052
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2052
uuugaaaaug cugagaaaa 19
<210> 2053
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2053
uugaaaaugc ugagaaaaa 19
<210> 2054
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2054
ugaaaaugcu gagaaaaaa 19

<210> 2055

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2055

gaaaaugcug agaaaaaaa 19

<210> 2056

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2056

aaaaugcuga gaaaaaaaa 19

<210> 2057

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2057

aaaugcugag aaaaaaaaa 19

<210> 2058

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2058

aaugcugaga aaaaaaaaa 19

<210> 2059

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2059

augcugagaa aaaaaaaaa 19

<210> 2060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2060

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2061

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2062

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2063

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2064

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2064

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 2065

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2065

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 2066

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2066

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2067

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2067

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2068

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2068

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2069

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2069

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2070

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2070

aagagaaaug cuuugagccu a 21

<210> 2071

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2071

aagagaaaug cuuugagccu a 21

<210> 2072

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2072

agagaaaugc uuugagccuc a 21

<210> 2073

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2073
agagaaaugc uuugagccuc a 21
<210> 2074
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2074
gagaaaugcu uugagccuca a 21
<210> 2075
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2075
gagaaaugcu uugagccuca a 21
<210> 2076
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2076
agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2077

agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2078

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2078

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2079

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2080

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2080

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2081

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2081

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2082

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2082

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2083

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2083

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2084

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2085

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2085

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2086

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2086

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2087

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2087

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2088

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2088

cacagaaacu caauaaagug a 21

<210> 2089

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2089

cacagaaacu caauaaagug a 21

<210> 2090

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2090

acagaaacuc aauaaagugc a 21

<210> 2091

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2091

acagaaacuc aauaaagugc a 21

<210> 2092

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2092

cagaaacuca auaaagugcu a 21

<210> 2093

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2093

cagaaacuca auaaagugcu a 21

<210> 2094

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2094

agaaacucaa uaaagugcuu a 21

<210> 2095

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2095
agaaacucaa uaaagugcuu a 21
<210> 2096
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2096
gaaacucaau aaagugcuuu a 21
<210> 2097
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2097
gaaacucaau aaagugcuuu a 21
<210> 2098
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2098
aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2099

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2099

aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2100

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2101

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2102

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2103

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2104

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2105

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2105

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2106

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2107

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2107

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2108

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2109

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2109

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 2110

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2110

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 2111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2111

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2112

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2112

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2113

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2113

uggcucaaag cauuucucuu ucu 23

<210> 2114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2114

uggcucaaag cauuucucuu ucu 23

<210> 2115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2115

uaggcucaaa gcauuucucu uuc 23

<210> 2116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2116

uaggcucaaa gcauuucucu uuc 23

<210> 2117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2117
ugaggcucaa agcauuucuc uuu 23
<210> 2118
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2118
ugaggcucaa agcauuucuc uuu 23
<210> 2119
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2119
uugaggcuca aagcauuucu cuu 23
<210> 2120
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2120
uugaggcuca aagcauuucu cuu 23

<210> 2121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2121

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2122

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2123

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2124

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2125

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2126

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2127

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2128

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2129

ugagaagcug aggcucaaag cau 23

<210> 2130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2130

ugagaagcug aggcucaaag cau 23

<210> 2131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2131

ucuccugcag gaagguggag uau 23

<210> 2132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2132

ucuccugcag gaagguggag uau 23

<210> 2133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2133

ucacuuuauu gaguuucugu gcc 23

<210> 2134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2134

ucacuuuauu gaguuucugu gcc 23

<210> 2135

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2135

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2136

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2137

uagcacuuua uugaguuucu gug 23

<210> 2138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2138

uagcacuuua uugaguuucu gug 23

<210> 2139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2139
uaagcacuuu auugaguuuc ugu 23
<210> 2140
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2140
uaagcacuuu auugaguuuc ugu 23
<210> 2141
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2141
uaaagcacuu uauugaguuu cug 23
<210> 2142
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2142
uaaagcacuu uauugaguuu cug 23

<210> 2143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2143

ucaaagcacu uuauugaguu ucu 23

<210> 2144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2144

ucaaagcacu uuauugaguu ucu 23

<210> 2145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2145

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2146

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2147

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2148

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2149

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 2150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2150

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2151

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2152

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2153

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2154

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 2155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2155

gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 2156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2156

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2157

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2158

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2159

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2160

aagagaaaug cuuugagccu a 21

<210> 2161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2161
aagagaaaug cuuugagccu a 21
<210> 2162
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2162
agagaaaugc uuugagccuc a 21
<210> 2163
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2163
agagaaaugc uuugagccuc a 21
<210> 2164
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2164
gagaaaugcu uugagccuca a 21

<210> 2165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2165

gagaaaugcu uugagccuca a 21

<210> 2166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2166

agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2167

agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2168

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2169

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2170

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2171

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2172

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2173

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2174

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2175

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2176

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2177

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2178

cacagaaacu caauaaagug a 21

<210> 2179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2179

cacagaaacu caauaaagug a 21

<210> 2180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2180

acagaaacuc aauaaagugc a 21

<210> 2181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2181

acagaaacuc aauaaagugc a 21

<210> 2182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2182

cagaaacuca auaaagugcu a 21

<210> 2183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2183
cagaaacuca auaaagugcu a 21
<210> 2184
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2184
agaaacucaa uaaagugcuu a 21
<210> 2185
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2185
agaaacucaa uaaagugcuu a 21
<210> 2186
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2186
gaaacucaau aaagugcuuu a 21

<210> 2187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2187

gaaacucaau aaagugcuuu a 21

<210> 2188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2188

aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2189

aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2190

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2191

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2192

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2193

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2194

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2195

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2196

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2197

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2198

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2199

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 2200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2200

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 2201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2201

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2202

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2203

uggcucaaag cauuucucuu ucu 23

<210> 2204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2204

uggcucaaag cauuucucuu ucu 23

<210> 2205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2205
uaggcucaaa gcauuucucu uuc 23
<210> 2206
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2206
uaggcucaaa gcauuucucu uuc 23
<210> 2207
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2207
ugaggcucaa agcauuucuc uuu 23
<210> 2208
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2208
ugaggcucaa agcauuucuc uuu 23

<210> 2209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2209

uugaggcuca aagcauuucu cuu 23

<210> 2210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2210

uugaggcuca aagcauuucu cuu 23

<210> 2211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2211

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2212

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2213

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2214

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2215

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2216

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2217

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2218

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2219

ugagaagcug aggcucaaag cau 23

<210> 2220

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2220

ugagaagcug aggcucaaag cau 23

<210> 2221

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2221

ucuccugcag gaagguggag uau 23

<210> 2222

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2222

ucuccugcag gaagguggag uau 23

<210> 2223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2223

ucacuuuauu gaguuucugu gcc 23

<210> 2224

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2224

ucacuuuauu gaguuucugu gcc 23

<210> 2225

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2225

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2226

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2226

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2227

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2227
uagcacuuua uugaguuucu gug 23
<210> 2228
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2228
uagcacuuua uugaguuucu gug 23
<210> 2229
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2229
uaagcacuuu auugaguuuc ugu 23
<210> 2230
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2230
uaagcacuuu auugaguuuc ugu 23

<210> 2231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2231

uaaagcacuu uauugaguuu cug 23

<210> 2232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2232

uaaagcacuu uauugaguuu cug 23

<210> 2233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2233

ucaaagcacu uuauugaguu ucu 23

<210> 2234

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2234

ucaaagcacu uuauugaguu ucu 23

<210> 2235

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2235

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2236

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2236

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2237

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2238

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2239

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 2240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2240

uuggagccca agaaagugaa aga 23

<210> 2241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2241

uuggagccca agaaagugaa aga 23

<210> 2242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2242

uggagcccaa gaaagugaaa gac 23

<210> 2243

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2243

uggagcccaa gaaagugaaa gac 23

<210> 2244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2244

gagcccaaga aagugaaaga cca 23

<210> 2245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2245

gagcccaaga aagugaaaga cca 23

<210> 2246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2246

agcccaagaa agugaaagac cau 23

<210> 2247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2247

agcccaagaa agugaaagac cau 23

<210> 2248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2248

agaaagagaa augcuuugag ccu 23

<210> 2249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2249
agaaagagaa augcuuugag ccu 23
<210> 2250
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2250
gaaagagaaa ugcuuugagc cuc 23
<210> 2251
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2251
gaaagagaaa ugcuuugagc cuc 23
<210> 2252
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2252
aaagagaaau gcuuugagcc uca 23

<210> 2253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2253

aaagagaaau gcuuugagcc uca 23

<210> 2254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2254

aagagaaaug cuuugagccu cag 23

<210> 2255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2255

aagagaaaug cuuugagccu cag 23

<210> 2256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2256

agagaaaugc uuugagccuc agc 23

<210> 2257

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2257

agagaaaugc uuugagccuc agc 23

<210> 2258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2258

agaaaugcuu ugagccucag cuu 23

<210> 2259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2259

agaaaugcuu ugagccucag cuu 23

<210> 2260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2260

aaaugcuuug agccucagcu ucu 23

<210> 2261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2261

aaaugcuuug agccucagcu ucu 23

<210> 2262

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2262

aaugcuuuga gccucagcuu cuc 23

<210> 2263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2263

aaugcuuuga gccucagcuu cuc 23

<210> 2264

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2264

augcuuugag ccucagcuuc uca 23

<210> 2265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2265

augcuuugag ccucagcuuc uca 23

<210> 2266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2266

auacuccacc uuccugcagg agg 23

<210> 2267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2267

auacuccacc uuccugcagg agg 23

<210> 2268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2268

ggcacagaaa cucaauaaag ugc 23

<210> 2269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2269

ggcacagaaa cucaauaaag ugc 23

<210> 2270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2270

gcacagaaac ucaauaaagu gcu 23

<210> 2271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2271
gcacagaaac ucaauaaagu gcu 23
<210> 2272
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2272
cacagaaacu caauaaagug cuu 23
<210> 2273
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2273
cacagaaacu caauaaagug cuu 23
<210> 2274
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2274
acagaaacuc aauaaagugc uuu 23

<210> 2275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2275

acagaaacuc aauaaagugc uuu 23

<210> 2276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2276

cagaaacuca auaaagugcu uug 23

<210> 2277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2277

cagaaacuca auaaagugcu uug 23

<210> 2278

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2278

agaaacucaa uaaagugcuu uga 23

<210> 2279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2279

agaaacucaa uaaagugcuu uga 23

<210> 2280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2280

aaacucaaua aagugcuuug aaa 23

<210> 2281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2281

aaacucaaua aagugcuuug aaa 23

<210> 2282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2282

acucaauaaa gugcuuugaa aac 23

<210> 2283

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2283

acucaauaaa gugcuuugaa aac 23

<210> 2284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2284

gaaacucaau aaagugcuuu gaa 23

<210> 2285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2285

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2286

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2287

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2288

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2289

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2290

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2291

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 2292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2292

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 2293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2293
accaaagucg cugaguacau a 21
<210> 2294
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2294
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23
<210> 2295
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2295
accaaagucg cugaguacau a 21
<210> 2296
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2296
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 2297

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2297

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 2298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2298

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 2299

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2299

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 2300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2300

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 2301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2301

guggucauca aauaagugcu u 21

<210> 2302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2302

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 2303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2303

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2304

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 2305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2305

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2306

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 2307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2307

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2308

uucaaagcac uuuauugagu uuc 23

<210> 2309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2309

agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 2310

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2310

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 2311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2311

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 2312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2312

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2313

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 2314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2314

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2315
ugacauccag gacaacuucu a 21
<210> 2316
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2316
uagaaguugu ccuggauguc acu 23
<210> 2317
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2317
cagaaagaga agugcuuuga a 21
<210> 2318
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2318
uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 2319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2319

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 2320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2320

uucaaagcac uucucuuucu ggc 23

<210> 2321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2321

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 2322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2322

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2323

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2323

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 2324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2324

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2325

gaggaaauug acugcaauga a 21

<210> 2326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2326

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2327

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 2328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2328

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 2329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2329

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 2330

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2330

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 2331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2331

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 2332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2332

uuuugcacaa uugaguaggu aau 23

<210> 2333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2333

aauaaagugc uuugaaaacg a 21

<210> 2334

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2334

aauaaagugc uuugaaaacg a 21

<210> 2335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2335

ucguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2336

ucguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2337
aauaaagugc uuugaaaacg a 21
<210> 2338
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2338
aauaaagugc uuugaaaacg a 21
<210> 2339
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2339
ucguuuucaa agcacuuuau uga 23
<210> 2340
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2340
ucguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2341

ucaauaaagu gcuuugaaaa cga 23

<210> 2342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2342

ucaauaaagu gcuuugaaaa cga 23

<210> 2343

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2343

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 2344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2344

ucgaaguacu cagcguaagt t 21