



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월03일

(11) 등록번호 10-2096014

(24) 등록일자 2020년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)  
A61K 47/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C12N 15/1137 (2013.01)  
A61K 31/713 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7016265

(22) 출원일자(국제) 2013년12월05일

심사청구일자 2018년12월04일

(85) 번역문제출일자 2015년06월18일

(65) 공개번호 10-2015-0091097

(43) 공개일자 2015년08월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/073349

(87) 국제공개번호 WO 2014/089313

국제공개일자 2014년06월12일

(30) 우선권주장

61/733,518 2012년12월05일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2012530143 A

WO2010148013 A2

WO2012058693 A2

KR1020090016021 A

(73) 특허권자

알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02142 캠퍼릿지 씨드 스트리트 300

(72) 발명자

보로도브스키 안나

미국 매사추세츠주 02142 캠퍼릿지 3알디 플로어  
씨드 스트리트 300

칼란토타틸 라제브 지.

미국 매사추세츠주 02142 캠퍼릿지 3알디 플로어  
씨드 스트리트 300

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 79 항

심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 PCSK9 iRNA 조성물 및 그 사용 방법

## (57) 요약

본 발명은 PCSK9 유전자를 표적하는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 및 PCSK9의 발현을 억제하기 위한 이러한 RNAi 작용제의 사용 방법, 및 지질 질환, 예를 들어, 고지질혈증을 갖는 피검자의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 47/549** (2017.08)  
**C12Y 304/21** (2013.01)  
*C12N 2310/14* (2013.01)  
*C12N 2310/312* (2013.01)  
*C12N 2310/315* (2013.01)  
*C12N 2310/321* (2013.01)  
*C12N 2310/322* (2013.01)  
*C12N 2310/343* (2013.01)  
*C12N 2310/3515* (2013.01)

(72) 발명자

**피츠제랄드 케빈**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**프랭크-카메넬스키 마리아**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**쿼어베스 윌리엄**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**마이어 마르틴**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**카리셰 클라우스**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**쿠치만치 사타나라야나**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**마노하란 무디아**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

**밀스테인 스튜어트**

미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 3알디 플로어  
 씨드 스트리트 300

(30) 우선권주장

61/793,530	2013년03월15일	미국(US)
61/886,916	2013년10월04일	미국(US)
61/892,188	2013년10월17일	미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켁신 9 (Proprotein convertase subtilisin kexin 9; PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서, 여기서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 이중 가닥 영역을 형성하는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 14 내지 30개의 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 **5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG-3'** (SEQ ID NO: 412)의 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 식 III으로 표시되는, 이중 가닥 RNAi 작용제:

센스:  $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b' - (Z Z Z)_j - N_a' - n_q 3'$   
 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b - (Z'Z'Z')_l - N_a - n_q' 5'$  (III)

상기 식에서,

i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이고;

$N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개의 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드인 0 내지 25개의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 여기서, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 변형된 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로, 1 내지 10개의 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드인 0 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 여기서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 변형을 포함하고;

상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 (internucleotide) 결합을 포함하고;

$n_p$ ,  $n_p'$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내고, 여기서, XXX는 X'X'X'에 상보적이며, YYY는 Y'Y'Y'에 상보적이며, ZZZ는 Z'Z'Z'에 상보적이고;

상기 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트된다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에 존재하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 XXX 뉴클레오티드 상의 변형은 상기 X'X'X' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고, 상기

YYY 뉴클레오티드 상의 변형은 상기 Y'Y'Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고, 상기 ZZZ 뉴클레오티드 상의 변형은 상기 Z'Z'Z' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이한, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 YYY 뉴클레오티드 상의 변형은 상기 Y'Y'Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이한, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,  $p' > 0$ 이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합은 상기 센스 가닥의 5'-말단, 상기 안티센스 가닥의 5'-말단, 또는 상기 센스 가닥의 5'-말단과 상기 안티센스 한 가닥의 5'-말단 둘 다에 존재하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 안티센스 가닥은 3'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 5'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하고;

상기 센스 가닥은 5'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 15 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 23개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 25개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 23 내지 27개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 19 내지 21개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 영역은 길이가 21 내지 23개의 뉴클레오티드 쌍인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 각 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오티드를 갖는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 총 21개의 뉴클레오티드를 가지며, 상기 안티센스 가닥은 총 23개의 뉴클레오티드를 갖는, 이중 가닥 RNAi 작용제.



#### 청구항 17

제1항에 있어서, 상기 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역은 5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA-3'(SEQ ID NO: 1666)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 18

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 5'-CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU-3'(SEQ ID NO:1665)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA-3'(SEQ ID NO: 1666)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG-3'(SEQ ID NO: 412)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 센스 가닥은 5'-AGACCUGUUUUGCUUUUGU-3'(SEQ ID NO: 191)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA-3'(SEQ ID NO: 1666)의 뉴클레오티드 서열로 이루어지고, 상기 센스 가닥은 5'-CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU-3'(SEQ ID NO: 1665)의 뉴클레오티드 서열로 이루어지는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3'(SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3'(SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서, a, c, g 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, C, G 및 U이고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 2'-플루오로 A, C, G 및 U이고; dT는 2'-데옥시티미딘이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는,

- (a) 5'-aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg sAfsa-3'(SEQ ID NO: 1151)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfuAfgAfcCfuG fUfUfuUfgCfuUfuUfgUf-3'(SEQ ID NO: 600)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 센스 가닥;
- (b) 5'-aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg sAfsa-3'(SEQ ID NO: 1246)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfuAfgAfcCfuG fUfUfuUfgCfuuuUfgUf-3'(SEQ ID NO: 695)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 센스 가닥;
- (c) 5'-aCfaaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa-3'(SEQ ID NO: 1253)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUf gCfuUfUfUfgUf-3'(SEQ ID NO: 702)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 센스 가닥;
- (d) 5'-aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa-3'(SEQ ID NO: 1263)의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-AfgAfcCfuGfUfUfuUfgC fuuuUfgUf-3'(SEQ ID NO: 712)의 뉴클레오티드 서열로 이

루어진 센스 가닥;

(e) 5'-aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfg-3' (SEQ ID NO: 1269)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuU fUfUfgUf-3' (SEQ ID NO: 718)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 센스 가닥;

(f) 5'-asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg sasa-3' (SEQ ID NO: 1369)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfsusAfgAfcCfuG fUfUfuUfgCfuUfuUfgUf-3' (SEQ ID NO: 818)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 센스 가닥;

(g) 5'-asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa-3' (SEQ ID NO: 1660)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfsusAfgAfcCfuGfUfU fuUfgcuuuugu-3' (SEQ ID NO: 1654)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 센스 가닥; 또는

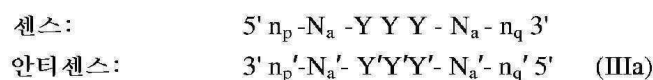
(h) 5'-asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfg sasa-3' (SEQ ID NO: 1400)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 안티센스 가닥 및 5'-CfsusAfgAfcCfuG fUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfs-3' (SEQ ID NO: 849)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 센스 가닥

을 포함하고, 여기서,

a, g, c 및 u는 각각 2'-O-메틸 (2'-OMe) 변형된 A, G, C 및 U 뉴클레오타이드이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 A, G, C 및 U 변형된 뉴클레오타이드이고; dT는 2'-데옥시티미딘 뉴클레오타이드이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

### 청구항 23

세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 (PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서, 여기서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 이중 가닥 영역을 형성하는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 14 내지 30개의 뉴클레오타이드이고, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG-3' (SEQ ID NO: 412)의 적어도 19개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 식 IIIa로 표시되는, 이중 가닥 RNAi 작용제:



상기 식에서,

$n_p$ ,  $n_q$ ,  $n_p'$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

$n_p' > 0$ 이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결되며;

$N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개의 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 0 내지 25개의 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 여기서, 상기 변형된 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

YYY 및 Y'Y'Y'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내고, 상기 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이며;

YYY는 Y'Y'Y'에 상보적이고;

상기 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고;

상기 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘주게이트되고, 상기 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 25

제1항 또는 제23항에 있어서,  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형된 0 내지 25개의 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 26

제1항 또는 제23항에 있어서,  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 변형된 0 내지 25개의 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 여기서, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, 상기 뉴클레오타이드 상의 변형은 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 27

제1항 또는 제23항에 있어서,  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형된 0 내지 10개의 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 28

제1항 또는 제23항에 있어서,  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형된 0 내지 10개의 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 여기서, 상기 뉴클레오타이드 상의 변형은 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 29

제1항 또는 제23항에 있어서, 상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 30

제1항 또는 제23항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 31

제1항 또는 제23항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 여기서, 상기 뉴클레오타이드 상의 변형은 독립적으로 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 32

제1항, 제2항, 제6항, 제9항 내지 제12항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Y 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 포함하고, 상기 Y' 뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함하는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 33

제1항 또는 제23항에 있어서, 각각의 가닥은 길이가 19 내지 25개의 뉴클레오타이드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 34

제1항 또는 제23항에 있어서, 각각의 가닥은 길이가 19 내지 23개의 뉴클레오티드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

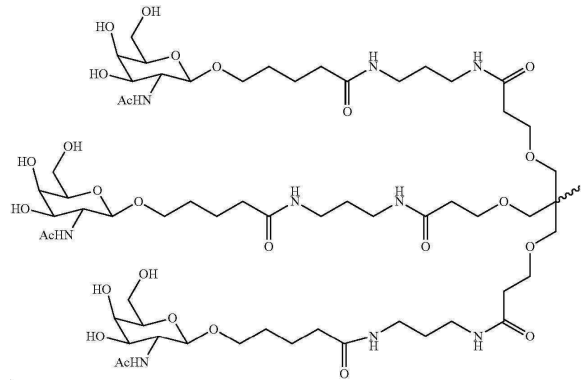
#### 청구항 35

제1항 또는 제23항에 있어서, 각각의 가닥은 길이가 17 내지 23개의 뉴클레오티드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 36

제1항 또는 제23항에 있어서, 각각의 가닥은 길이가 21 내지 25개의 뉴클레오티드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 37



제1항 또는 제23항에 있어서, 상기 리간드는 RNAi 작용제.

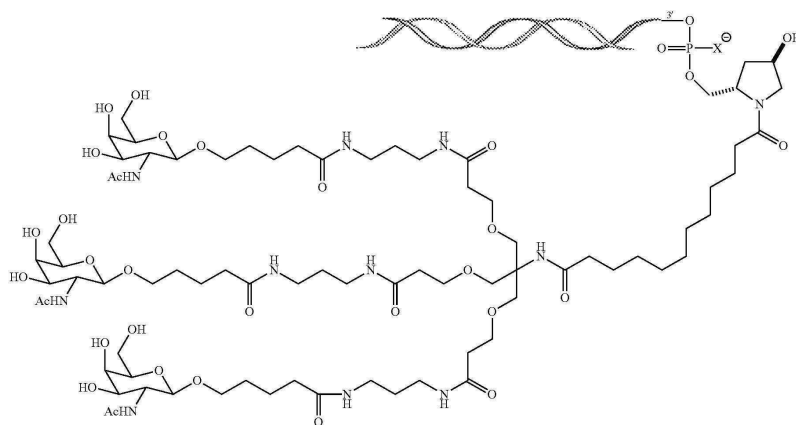
인, 이중 가닥

#### 청구항 38

제1항 또는 제23항에 있어서, 상기 리간드는 상기 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 RNAi 작용제는 하기 식에 나타난 바와 같은 리간드에 콘쥬게이트되는, 이중 가닥 RNAi 작용제:



상기 식에서,

X는 O 또는 S이다.

#### 청구항 40

세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 (PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서, 여기서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 이중 가닥 영역을 형성하는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을

포함하며, 상기 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 14 내지 30개의 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 **5'-ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG-3'** (SEQ ID NO: 412)의 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고,

상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 2'-O-메틸, 2'-플루오로 및 2'-데옥시티미딘 (dT)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하고;

상기 안티센스 가닥은 3'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합 및 5'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하고;

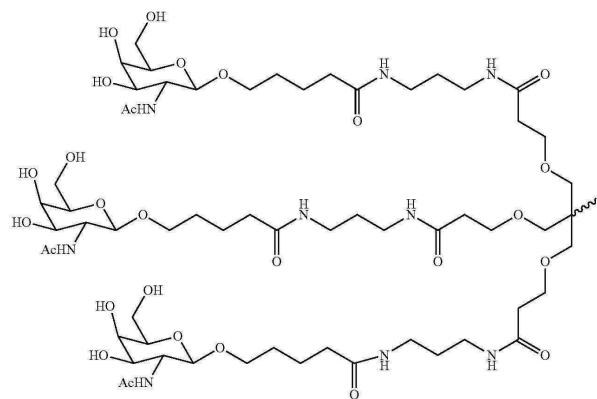
상기 센스 가닥은 5'-말단의 3개의 터미널 뉴클레오티드들 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 포함하고;

상기 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체를 포함하는 리간드에 콘쥬게이트되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 42



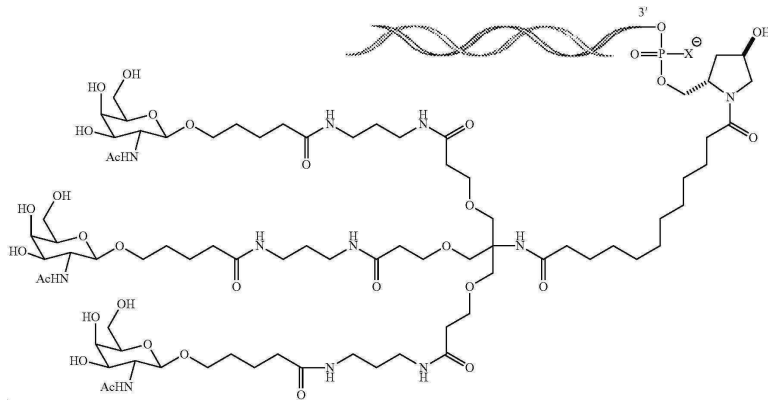
제40항에 있어서, 상기 리간드는 인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 43

제40항에 있어서, 상기 리간드는 상기 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 44

제40항에 있어서, 상기 RNAi 작용제는 하기 식에 나타난 바와 같은 리간드에 콘쥬게이트되는, 이중 가닥 RNAi 작용제:



상기 식에서,  
X는 O 또는 S이다.

#### 청구항 45

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 (PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서, 여기서, 상기 센스 가닥은 **5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96-3'** (SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 **5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfg GfuCfuagsasa-3'** (SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고,

여기서, a, c, g 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, C, G 및 U이고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 2'-플루오로 A, C, G 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; dT는 2'-데옥시티미딘이고; L96은 N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일]-4-하이드록시프롤리놀인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 46

제45항의 이중 가닥 RNAi 작용제를 함유하는 단리된 세포.

#### 청구항 47

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 (PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서, 여기서, 상기 센스 가닥은 **5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96-3'** (SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어지며, 상기 안티센스 가닥은 **5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfg GfuCfuagsasa-3'** (SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오타이드 서열로 이루어지고,

여기서, a, c, g 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, C, G 및 U이고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 2'-플루오로 A, C, G 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; dT는 2'-데옥시티미딘이고; L96은 N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일]-4-하이드록시프롤리놀인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 48

**5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3'** (SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오타이드 서열과 4개 이하의 염기가 상이한 센스 가닥 및 **5'-csusagac CfuGfudTuugcuuuuguL96-3'** (SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오타이드 서열과 4개 이하의 염기가 상이한 안티센스 가닥을 포함하는, 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 (PCSK9)의 발현을 억제하는 이중 가닥 RNAi 작용제로서,

여기서, a, c, g 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, C, G 및 U이고; Af, Cf, Gf 및 Uf는 2'-플루오로 A, C, G 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; dT는 2'-데옥시티미딘이고; L96은 N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일]-4-하이드록시프롤리놀인, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfg GfuCfuagsasa-3' (SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 염기가 상이하고, 상기 안티센스 가닥은 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96-3' (SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 염기가 상이한, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 50

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfg GfuCfuagsasa-3' (SEQ ID NO: 1663)의 뉴클레오티드 서열과 2개 이하의 염기가 상이하고, 상기 안티센스 가닥은 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96-3' (SEQ ID NO: 1657)의 뉴클레오티드 서열과 2개 이하의 염기가 상이한, 이중 가닥 RNAi 작용제.

#### 청구항 51

제1항, 제23항, 제40항, 제47항 및 제48항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 작용제를 함유하는 단리된 세포.

#### 청구항 52

세포에서 PCSK9 발현을 억제하는 시험관내(in vitro) 방법으로서, 상기 방법은,

(a) 세포를 제1항, 제23항, 제40항, 제47항 및 제48항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성된 세포를 PCSK9 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 상기 세포에서 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는 단계

를 포함하는, 시험관내 방법.

#### 청구항 53

PCSK9 발현에 의해 매개되는 지질혈증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 치료적 유효량의 제1항, 제23항, 제40항, 제47항 및 제48항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 작용제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 54

제53항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 약학적 조성물.

#### 청구항 55

제54항에 있어서, 상기 인간은 고콜레스테롤혈증을 갖는, 약학적 조성물.

#### 청구항 56

제53항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 57

제53항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 둘 이상의 용량으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 로딩기(loading phase)에 이어서 유지기를 포함하는 투여 요법(regimen)으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, 상기 유지기는 상기 이중 가닥 RNAi 작용제의 용량을 상기 대상체에게 3개월마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 60

제58항에 있어서, 상기 유지기는 상기 이중 가닥 RNAi 작용제의 용량을 상기 대상체에게 6개월마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 61

제53항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 상기 대상체에게 피하 또는 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 62

제53항에 있어서, 비완충 용액을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, 상기 비완충 용액은 염수 또는 물인, 약학적 조성물.

#### 청구항 64

제53항에 있어서, 완충 용액을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 상기 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 66

세포에서 PCSK9 발현을 억제하는 시험관내(in vitro) 방법으로서, 상기 방법은,

(a) 세포를 제45항의 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성된 세포를 PCSK9 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 상기 세포에서 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는 단계

를 포함하는, 시험관내 방법.

#### 청구항 67

PCSK9 발현에 의해 매개되는 지질혈증을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 치료적 유효량의 제45항의 이중 가닥 RNAi 작용제를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 약학적 조성물.

#### 청구항 69

제68항에 있어서, 상기 인간은 고콜레스테롤혈증을 갖는, 약학적 조성물.

#### 청구항 70

제67항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 상기 대상체에게 피하 또는 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 71

제67항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 72



제67항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 둘 이상의 용량으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 73

제67항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 로딩기에 이어서 유지기를 포함하는 투여 요법으로 투여되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 74

제73항에 있어서, 상기 유지기는 상기 이중 가닥 RNAi 작용제의 용량을 상기 대상체에게 3개월마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 75

제73항에 있어서, 상기 유지기는 상기 이중 가닥 RNAi 작용제의 용량을 상기 대상체에게 6개월마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 76

제67항에 있어서, 비완충 용액을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 77

제76항에 있어서, 상기 비완충 용액은 염수 또는 물인, 약학적 조성물.

#### 청구항 78

제67항에 있어서, 완충 용액을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 79

제78항에 있어서, 상기 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 80

삭제

#### 청구항 81

삭제

#### 청구항 82

삭제

#### 청구항 83

삭제

#### 청구항 84

삭제

#### 청구항 85

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

### 관련 출원

[0001]

[0002] 본 출원은 2012년 12월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/733,518호; 2013년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/793,530호; 2013년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/886,916호; 및 2013년 10월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/892,188호의 우선권을 주장한다. 또한, 본 출원은 2011년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/561,710호에 관한 것이다. 상기 가특허 출원 각각의 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

# [0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고, 본원에 전체 내용이 참조로서 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2013년 10월 29일에 생성된 상기 ASCII 카피는 121301-00420\_SL.txt로 명명되어 있으며, 433,512 바이트 크기이다.

## 배경 기술

[0005] 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(proprotein convertase subtilisin kexin 9; PCSK9)는 서브틸리신 세린 프로테아제 과의 구성원이다. 다른 8개의 포유동물 서브틸리신 프로테아제, PCSK1 내지 PCSK8(PC1/3, PC2, 푸린(furin), PC4, PC5/6, PACE4, PC7, 및 S1P/SKI-1이라고도 칭함)은 분비 경로에서 다양한 단백질을 처리하는 전구단백질 전환효소이고, 다양한 생물학적 과정에서 역할을 한다(Bergeron, F. (2000) J. Mol. Endocrinol. 24, 1-22, Gensberg, K., (1998) Semin. Cell Dev. Biol. 9, 11-17, Seidah, N. G. (1999) Brain Res. 848, 45-62, Taylor, N. A., (2003) FASEB J. 17, 1215-1227, 및 Zhou, A., (1999) J. Biol. Chem. 274, 20745-20748).

[0006] PCSK9는 콜레스테롤 대사에서 역할을 하는 것으로 제안되었다. PCSK9 mRNA 발현은 마우스에서 식이 콜레스테롤 섭취에 의해 하향조절되고(Maxwell, K. N., (2003) J. Lipid Res. 44, 2109-2119), HepG2 세포에서 스타틴에 의해 상향조절되고(Dubuc, G., (2004) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1454-1459), 콜레스테롤 생합성 효소 및 저밀도 리포단백질 수용체(LDLR)와 유사한 스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 형질전환 마우스에서 상향조절된다(Horton, J. D., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 12027-12032). 더욱이, PCSK9 미스센스(missense) 돌연변이는 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증(Hchola3)의 형태와 연관된 것으로 발견되었다(Abifadel, M., 등 (2003) Nat. Genet. 34, 154-156, Timms, K. M., (2004) Hum. Genet. 114, 349-353, Leren, T. P. (2004) Clin. Genet. 65, 419-422). PCSK9가 또한, 일반 대중에서 LDL 콜레스테롤 수준을 결정하는 역할을 할 수 있는 것은, 단일-뉴클레오티드 다형성(SNP)이 일본 인구에서 콜레스테롤 수준과 연관되었기 때문이다(Shioji, K., (2004) J. Hum. Genet. 49, 109-114).

[0007] 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증(ADH)은 단일유전 질병이고, 여기서, 환자는 상승된 총 및 LDL 콜레스테롤 수준, 건 황색종(tendon xanthoma), 및 미성숙 아테로마성 동맥 경화증을 나타낸다(Rader, D. J., (2003) J. Clin. Invest. 111, 1795-1803). ADH 및 열성 형태, 상염색체 열성 고콜레스테롤혈증(ARH)(Cohen, J. C., (2003) Curr. Opin. Lipidol. 14, 121-127)의 발병기전은 간에 의한 LDL 흡수의 결함에 기인한다. ADH는 LDL 흡수를 방지하는 LDLR 돌연변이에 의해, 또는 LDLR에 결합하는 아포리포단백질 B인 LDL 상의 단백질에서의 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. ARH는 클라트린(clathrin)과 상호작용을 통해 LDLR-LDL 복합체의 세포내 이입에 필요한 ARH 단백질의 돌연변이에 의해 야기된다. 따라서, PCSK9 돌연변이가 Hchola3 과에서 원인이 되면, PCSK9는 수용체 매개된 LDL 흡수에 역할을 하는 것으로 보인다.

[0008] 과발현 연구는 LDLR 수준의 제어, 및 이에 따른 간에 의한 LDL 흡수에서의 PCSK9에 대한 역할을 지적한다(Maxwell, K. N. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 7100-7105, Benjannet, S., 등 (2004) J. Biol. Chem. 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) J. Biol. Chem. 279, 50630-50638). 마우스에서 3일 또는 4일 동안 마우스 또는 인간 PCSK9의 아테노바이러스 매개된 과발현은 상승된 총 및 LDL 콜레스테롤 수준으로 귀결되고; 이 효과는 LDLR 녹아웃(knockout) 동물에서는 보이지 않는다(Maxwell, K. N. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 7100-7105, Benjannet, S., 등 (2004) J. Biol. Chem. 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) J. Biol. Chem. 279, 50630-50638). 또한, PCSK9 과발현은 LDLR mRNA 수준, SREBP 단백질 수준, 또는 SREBP 단백질 핵 대 세포질 비에 영향을 주지 않으면서 간 LDLR 단백질의 심각한 감소로 이어진다.

[0009] 고콜레스테롤혈증 그 자체는 증상이 없지만, 장기간의 혈청 콜레스테롤의 상승은 아테로마성 동맥 경화증을 야기할 수 있다. 수십년의 기간에 걸쳐, 만성적으로 상승된 혈청 콜레스테롤은 동맥에서의 죽상판의 형성의 원인이 되며, 이는 관련된 동맥의 진행성 협착증 또는 심지어 완전한 폐색을 야기할 수 있다. 또한, 보다 작은 판은 파열시키고, 혈관이 형성되게 하고, 혈류를 방해하여, 예를 들어, 심근경색증 및/또는 뇌졸중을 야기할 수 있다. 협착증 또는 폐색의 형성이 점진적이면, 조직 및 기관으로의 혈액 공급은 기관 기능이 손상될 때까지 천

천히 줄어든다.

[0010] 따라서, 고지질혈증, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증과 같은 PCSK9-관련 질병을 위한 효과적인 치료에 대한 요구가 업계에 존재한다.

## 발명의 내용

[0011] **발명의 요약**

[0012] 하기에 보다 상세히 기술된 바와 같이, PCSK9를 표적하는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 iRNA 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 또한, PCSK9 발현을 억제하고, PCSK9 발현과 관련된 병증(pathology), 예를 들어, 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 본 발명의 조성물의 사용 방법이 개시된다.

[0013] 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 여기서, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하며, 각 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드들이며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:

[0014] 센스:  $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b' - (Z Z Z)_j - N_a' - n_q 3'$   
 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b - (Z'Z'Z')_l - N_a - n_q' 5'$  (III)

[0015] 상기 식에서,

[0016] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0017] p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0018]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0019]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0020]  $n_p$ ,  $n_p'$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0021] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며;

[0022]  $N_b$  상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고,  $N_b'$  상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

[0023] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트된다.

[0024] 일 실시형태에 있어서, i는 0이거나; j는 0이거나; i는 1이거나; j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다. 다른 실시형태에 있어서, k는 0이거나; l은 0이거나; k는 1이거나; l은 1이거나; k 및 l 둘 모두는 0이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0025] 일 실시형태에 있어서, XXX는 X'X'X'에 상보적이며, YYY는 Y'Y'Y'에 상보적이고, ZZZ는 Z'Z'Z'에 상보적이다.

[0026] 일 실시형태에 있어서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다.

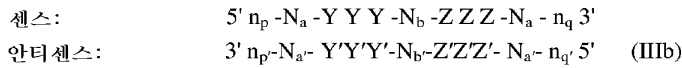
[0027] 일 실시형태에 있어서, Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에 존재한다.

[0028] 일 실시형태에 있어서, Y'는 2'-O-메틸이다.

[0029] 일 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIa)로 표시된다:

[0030] 센스:  $5' n_p - N_a - Y Y Y - N_a' - n_q 3'$   
 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a - n_q' 5'$  (IIIa)

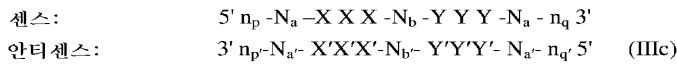
[0031] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIb)로 표시된다:



[0033] 상기 식에서,

[0034]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

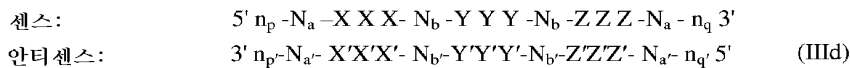
[0035] 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIIc)로 표시된다:



[0037] 상기 식에서,

[0038]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0039] 일 실시형태에 있어서, 화학식 (III)은 화학식 (IIId)로 표시된다:



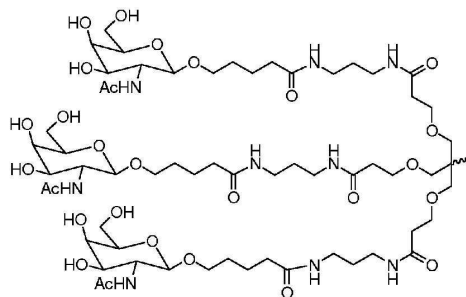
[0041] 상기 식에서,

[0042]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 1 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며,  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0043] 일 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 15 내지 30개 뉴클레오타이드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 17 내지 25개 뉴클레오타이드 쌍이다. 일 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 23 내지 27개 뉴클레오타이드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19 내지 21개 뉴클레오타이드 쌍이다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 21 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍이다. 일 실시형태에 있어서, 각 가닥은 15 내지 30개 뉴클레오타이드들을 갖는다.

[0044] 일 실시형태에 있어서, 뉴클레오타이드 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실 및 그들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 뉴클레오타이드 상의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다.

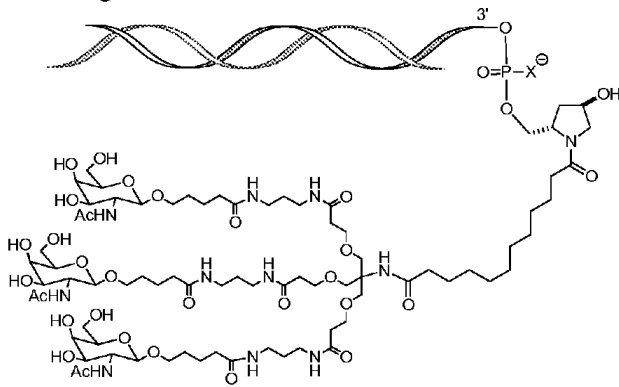
[0045] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통하여 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.



다른 실시형태에 있어서, 리간드는 이다.

[0046] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

[0047] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 하기의 도식에 나타난 바와 같이 리간드에 콘쥬게이트된다:



[0048]

[0049] 상기 식에서,

[0050] X는 O 또는 S이다. 특정 실시형태에 있어서, X는 O이다.

[0051] 일 실시형태에 있어서, 상기 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간(internucleotide) 결합을 더 포함한다.

[0052] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 하나의 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 센스 가닥이다.

[0053] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 센스 가닥이다.

[0054] 일 실시형태에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 하나의 가닥의 5'-및 3'-말단 둘 모두에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥이다.

[0055] 일 실시형태에 있어서, 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에서의 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0056] 일 실시형태에 있어서, Y 뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함한다.

[0057] 일 실시형태에 있어서, Y' 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 포함한다.

[0058] 일 실시형태에 있어서, p'는 0 초과이다. 다른 실시형태에 있어서, p'는 2이다.

[0059] 일 실시형태에 있어서, q'는 0이고, p는 0이며, q는 0이고, p'개 오버행 뉴클레오타이드는 표적 mRNA에 상보적이다. 다른 실시형태에 있어서, q'는 0이고, p는 0이며, q는 0이고, p'개 오버행 뉴클레오타이드는 표적 mRNA에 비-상보적이다.

[0060] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥은 총 21개 뉴클레오타이드를 가지며, 안티센스 가닥은 총 23개 뉴클레오타이드를 갖는다.

[0061] 일 실시형태에 있어서, 적어도 하나의  $n_p'$ 가 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결된다.

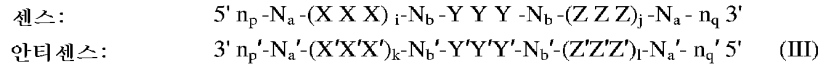
[0062] 일 실시형태에 있어서, 모든  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결된다.

[0063] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 표 1, 표 2, 표 9, 표 10, 표 12 및 도 12에 열거된 RNAi 작용제의 군으로부터 선택된다.

[0064] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 및 AD-60212로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0065] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오타이드들이고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식

(III)으로 표시된다:



상기 식에서,

i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

$N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

$N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

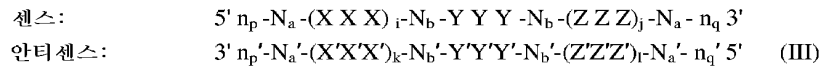
$n_p$ ,  $n_p'$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

$N_b$  상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고,  $N_b'$  상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;

센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트된다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드들이고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:



상기 식에서,

i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

$n_p$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

$n_p'$ 는 0 초과이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;

$N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

$N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

$N_b$  상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고,  $N_b'$  상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;



- [0087] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트된다.
- [0088] 추가의 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드들이고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:
- [0089] 센스:  $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$   
 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$  (III)
- [0090] 상기 식에서,
- [0091] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0092]  $n_p$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0093] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0094]  $n_p'$ 는 0 초과이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;
- [0095]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;
- [0096]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;
- [0097] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;
- [0098]  $N_b$  상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고,  $N_b'$  상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하며;
- [0099] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.
- [0100] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드들이고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:
- [0101] 센스:  $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$   
 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$  (III)
- [0102] 상기 식에서,
- [0103] i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0104]  $n_p$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0105] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0106]  $n_p'$ 는 0 초과이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 연결되며;
- [0107]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함

하며;

[0108]  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 10개 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

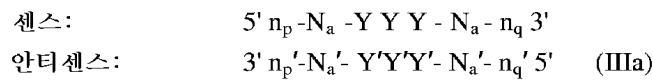
[0109] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내며, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고;

[0110]  $N_b$  상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고,  $N_b'$  상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하;

[0111] 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고;

[0112] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0113] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 길이가 약 14 내지 약 30개 뉴클레오타이드이고, 이중 가닥 RNAi 작용제는 화학식 (III)으로 표시된다:



[0115] 상기 식에서,

[0116]  $n_p$ ,  $n_q$  및  $n_q'$ 는 각각 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

[0117] p, q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0118]  $n_p'$ 는 0 초과이고, 적어도 하나의  $n_p'$ 는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결되며;

[0119]  $N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 변형되거나, 비변형되거나, 또는 그들의 조합인 0 내지 25개 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하며;

[0120] YYY 및 Y'Y'Y'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타내고, 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이며;

[0121] 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고;

[0122] 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 콘쥬게이트되고, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0123] 또한, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 작용제를 포함하는 세포, 벡터, 숙주 세포 및 약학적 조성물을 제공한다.

[0124] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 표 1, 표 2, 표 9, 표 10, 표 12 및 도 12에 열거된 RNAi 작용제의 군으로부터 선택되는 RNAi 작용제를 제공한다.

[0125] 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 약학적 조성물을 사용하여 투여된다.

[0126] 바람직한 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 용액 중에서 투여된다. 일부 이러한 실시형태들에 있어서, siRNA는 비완충 용액 중에서 투여된다. 일 실시형태에 있어서, siRNA는 수 중에서 투여된다. 다른 실시형태들에 있어서, siRNA는 완충 용액, 예를 들어, 아세트산염 완충제, 시트르산염 완충제, 프롤라민 완충제, 탄산염 완충제 또는 인산염 완충제 또는 그들의 임의의 조합과 함께 투여된다. 일부 실시형태들에 있어서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다.

[0127] 일 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 지질 제형을 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 지질 제형은 LNP 또



는 XTC를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 지질 제형은 MC3를 포함한다.

- [0128] 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포에서 PCSK9 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제 또는 본 발명의 벡터와 접촉시키는 단계; 및 단계 (a)에서 생성된 세포를 PCSK9 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 세포에서 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0129] 일 실시형태에 있어서, 세포는 피검자 내에 존재한다.
- [0130] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 인간이다.
- [0131] 일 실시형태에 있어서, PCSK9 발현은 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 억제된다.
- [0132] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 PCSK9 발현에 의해 매개되는 질환을 갖는 피검자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제 또는 본 발명의 벡터를 피검자에게 투여하여, 피검자를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0133] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 인간이다.
- [0134] 일 실시형태에 있어서, 인간은 고콜레스테롤혈증을 갖는다.
- [0135] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 또는 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0136] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제는 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0137] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 로딩기(loading phase)에 이어서 유지기를 포함하는 투여 요법으로 투여되며, 로딩기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 5회 투여하는 것을 포함하며, 유지기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 1회, 2회 또는 3회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 개월마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여하는 것을 포함한다.
- [0138] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 둘 이상의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회 및 약 96시간마다 1회로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 간격으로 투여된다.
- [0139] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자에서 고콜레스테롤혈증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제 또는 본 발명의 벡터를 피검자에게 투여하여, 피검자를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0140] 일 실시형태에 있어서, 피검자는 영장류 또는 설치류이다. 다른 실시형태에 있어서, 피검자는 인간이다.
- [0141] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 이중 가닥 RNAi 작용제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0142] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제는 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0143] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 로딩기에 이어서 유지기를 포함하는 투여 요법으로 투여되며, 여기서, 로딩기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 5회 투여하는 것을 포함하며, 유지기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 1회, 2회 또는 3회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 개월마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여하는 것을 포함한다.
- [0144] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 둘 이상의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회 및 약 96시간마다 1회로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 간격으로 투여된다.
- [0145] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피검자의 LDLR 유전형 또는 표현형을 결정하는 단계를 더 포함한다.
- [0146] 일 실시형태에 있어서, 투여는 피검자에서의 혈청 콜레스테롤의 감소를 야기한다.

[0147] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피검자에서 혈청 콜레스테롤 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다.

[0148] 본 발명은 하기의 상세한 설명 및 도면에 의해 더욱 예시된다.

### 도면의 간단한 설명

[0149] 도 1은 시험한 모든 3가지 투여량에서 GalNAc에 콘쥬게이트된 AD-48400을 사용한 용량 반응 효과가 존재함을 도시한 그래프이다. GalNAc에 콘쥬게이트된 AD-48399는 대조군으로 소용된다.

도 2a 및 도 2b는 표기된 siRNA에 대한 생체 내 효능 및 반응의 기간을 도시한 그래프이다.

도 3은 생체 내 효능 및 선도물질(lead) 최적화를 위해 분석된 듀플렉스의 센스(각각 나타나는 순서로 SEQ ID NO:1633-1642) 및 안티센스(각각 나타나는 순서로 SEQ ID NO:1643-1652) 가닥의 서열을 보여주는 표이다.

도 4는 선도물질 최적화를 위한 생체 내 효능 분석의 결과를 도시한 그래프이다.

도 5는 PCSK9 형질전환 마우스에서 수행된 생체 내 용량 반응 분석의 결과를 도시한 그래프이다. 10 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg 및 0.3 mg/kg의 AD-57928을 1회 투여하고 72시간 후에, PCSK9 단백질 수준을 ELISA로 결정하였다.

도 6은 "로딩기" 동안 5×2 mg/kg 용량 및 "유지기" 동안 1×2 mg/kg 또는 2×2 mg/kg 용량의 AD-57928의 투여 후 PCSK9 형질전환 마우스의 혈청 중 PCSK9 단백질의 수준을 도시한 그래프이다.

도 7은 "로딩기" 동안 5×1 mg/kg 용량 및 "유지기" 동안 1×1 mg/kg 또는 2×1 mg/kg 용량의 AD-57928의 투여 후 PCSK9 형질전환 마우스의 혈청 중 PCSK9 단백질의 수준을 도시한 그래프이다.

도 8은 "로딩기" 동안 5×0.5 mg/kg 용량 및 "유지기" 동안 1×0.5 mg/kg 또는 2×0.5 mg/kg 용량의 AD-57928의 투여 후 PCSK9 형질전환 마우스의 혈청 중 PCSK9 단백질의 수준을 도시한 그래프이다.

도 9는 PCSK9 형질전환 마우스에서 수행된 생체 내 용량 반응 분석의 결과를 도시한 그래프이다. 0.3 mg/kg의 siRNA를 1회 투여하고 72시간 후에, PCSK9 단백질 수준을 ELISA로 결정하였다.

도 10은 1회 용량의 1 mg/kg의 AD-57928 또는 AD-58895의 투여 후 C57B6 야생형 마우스의 간 나노그램당 AD-57928 및 AD-58895의 양을 보여주는 그래프이다.

도 11은 1회 용량의 1 mg/kg의 AD-57928 또는 AD-58895의 투여 후 C57B6 야생형 마우스의 간에서의 이론적 양의 %로 표현된 AD-57928 및 AD-58895의 양을 보여주는 그래프이다.

도 12a는 AD-57928 서열과 비교하여 최적화된 서열을 포함하는 본 발명의 iRNA 작용제를 도시한 표이다. 도 12a는 "센스" 서열을 각각 나타나는 순서로 SEQ ID NO:1653-1658로서, 그리고 "안티센스" 서열을 각각 나타나는 순서로 SEQ ID NO:1659-1664로서 개시한다.

도 12b는 표기된 iRNA 작용제의 IC<sub>50</sub> 값을 보여주는 그래프이다.

도 13은 표기된 iRNA 작용제의 1 mg/kg 용량의 1회의 투여 후 야생형 마우스의 간에서의 표기된 iRNA 작용제의 수준을 보여주는 그래프이다.

도 14a는 qdx5 + qwx3으로 표기된 iRNA 작용제를 투여한 후, PCSK9의 사전-채혈 수준과 비교하여 남아 있는 PCSK9의 백분율로 표현되는, 비인간 영장류의 혈청 중 PCSK9 단백질의 양을 보여주는 그래프이다.

도 14b는 qdx5 + qwx3으로 표기된 iRNA 작용제를 투여한 후, 비인간 영장류의 혈청 중 PCSK9 단백질의 절대량을 보여주는 그래프이다.

도 15는 qdx5 + qwx3으로 표기된 iRNA 작용제를 투여한 후, LDL의 사전-채혈 수준과 비교하여, 남아 있는 LDL의 백분율로서 표현된 비인간 영장류의 혈청 중 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL 또는 LDLc)의 양을 보여주는 그래프이다.

도 16a는 2 mg/kg, q1w 및 1 mg/kg, 2xw로 AD-57928을 투여한 후, LDL의 사전-채혈 수준의 평균량의 백분율로 표현된 비인간 영장류의 혈청 중 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL 또는 LDLc)의 양을 보여주는 그래프이다.

도 16b는 2 mg/kg, q1w 및 1 mg/kg, 2xw로 AD-57928을 투여한 후, 비인간 영장류의 혈청 중 PCSK9 단백질의 양을 사전-채혈 양과 비교하여 보여주는 그래프이다.

도 17a는 2 mg/kg, 2xw 및 단일의 25 mg/kg 용량으로 AD-57928을 투여한 후, LDL의 사전-채혈 수준의 평균량의 백분율로 표현된 비인간 영장류의 혈청 중 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL 또는 LDLc)의 양을 보여주는 그래프이다. 2 mg/kg, 2xw 그룹에 대한 마지막 투여는 36일이었다.

도 17b는 2 mg/kg, 2xw 및 단일의 25 mg/kg 용량으로 AD-57928을 투여한 후, 비인간 영장류의 혈청 중 PCSK9 단백질의 양을 사전-채혈 양과 비교하여 보여주는 그래프이다.

도 18은 qdx5 + qwx3으로 표기된 iRNA 작용제를 투여한 후, LDL의 사전-채혈 수준과 비교하여 남아 있는 LDL의 백분율로 표현된 비인간 영장류의 혈청 중 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL 또는 LDLc)의 양을 보여주는 그래프이다.

도 19는 qdx5 + qwx3으로 표기된 iRNA 작용제를 투여한 후, LDL의 사전-채혈 수준과 비교하여 남아 있는 LDL 백분율로서 표현된 비인간 영장류의 혈청 중 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL 또는 LDLc)의 양을 보여주는 그래프이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0150] 발명의 상세한 설명

[0151] 본 발명은 PCSK9를 표적하는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 iRNA 작용제를 포함하는 조성물을 제공한다. 또한, PCSK9 발현을 억제하고, PCSK9 발현과 관련된 병증, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 본 발명의 조성물의 사용 방법이 개시된다.

### [0152] I. 정의

[0153] 본 발명이 더 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어들을 우선 정의한다. 또한, 매개변수의 값 또는 값의 범위가 인용될 때마다, 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다는 것을 유의하여야 한다.

[0154] 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나를 초과하는(예컨대, 적어도 하나)을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다. 예를 들자면, "하나의 구성요소"는 하나의 구성요소 또는 하나를 초과하는 구성요소, 예컨대, 복수개의 구성요소들을 의미한다.

[0155] "포함하는"이라는 용어는 "포함하지만 여기에 한정되지 않는"이라는 어구를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 상기 어구와 교환가능하게 사용된다.

[0156] "또는"이라는 용어는 문맥이 명백히 달리 표시하지 않으면, "및/또는"이라는 용어를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 상기 용어와 교환가능하게 사용된다.

[0157] 본원에 사용된 "PCSK9"는 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9 유전자 또는 단백질을 말한다. 또한, PCSK9는 FH3, HCHOLA3, NARC-1 또는 NARC1로 공지되어 있다. PCSK9라는 용어는 인간 PCSK9(그의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, 유전자 은행(GenBank) 승인 번호 GI:299523249에서 찾을 수 있음); 마우스 PCSK9(그의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, 유전자 은행 승인 번호 GI:163644257에서 찾을 수 있음); 생쥐 PCSK9(그의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, 유전자 은행 승인 번호 GI:77020249에서 찾을 수 있음)를 포함한다. PCSK9 mRNA 서열의 추가의 예는 예를 들어, 유전자 은행을 사용하여 용이하게 입수가 가능하다.

[0158] 본원에 사용된 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공의 산물인 mRNA를 포함하여, PCSK9 유전자의 전사 동안에 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 연속 부분을 지칭한다.

[0159] 본원에 사용된 "서열을 포함하는 가닥"이라는 용어는 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열에 의해 기술되는 뉴클레오타이드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0160] "G", "C", "A" 및 "U" 각각은 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실 각각을 포함하는 뉴클레오타이드를 일반적으로 나타낸다. "T" 및 "dT"는 본원에 교환가능하게 사용되며, 핵염기가 티민, 예를 들어, 데옥시리보티민, 2'-데옥시티미딘 또는 티미딘인 데옥시리보뉴클레오타이드를 말한다. 그러나, "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드" 또는 "데옥시리보뉴클레오타이드"라는 용어는 하기에 더욱 상술된 바와 같이 변형 뉴클레오타이드, 또는 대리 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수도 있다는 것을 알 것이다. 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드를 포함하여, 올리고뉴클레오타이드의 염기 짝지음 성질을 실질적으로 변경시키지 않으면서 기타 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 충분히 인지한다. 예를 들면, 제한 없이, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 포함

하는 뉴클레오티드와 염기쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오티드는 본 발명의 뉴클레오티드 서열 내에서, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오티드에 의해 대체될 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은 본 발명의 실시형태이다.

[0161] 본원에 교환가능하게 사용된 "iRNA", "RNAi 작용제", "iRNA 작용제", "RNA 간섭제"라는 용어는 상기 용어가 본원에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하고, RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 공정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유류 피검자와 같은 피검자 내의 세포 내에서 PCSK9의 발현을 조절, 예컨대, 억제한다.

[0162] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA 서열, 예컨대, PCSK9 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서(Dicer)(Sharp 등, (2001) Genes Dev. 15:485)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다. 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 두 개 염기 3' 오버행들을 갖는 19 내지 23 염기쌍 단 간섭 RNA로 처리한다(Bernstein 등, (2001) Nature 409:363). 이후, siRNA는 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)로 포함되어, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있도록 한다(Nykanen 등, (2001) Cell 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합시에, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(Elbashir 등, (2001) Genes Dev.15:188). 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포 내에 발생되고, 표적 유전자, 즉, PCSK9 유전자의 침묵화를 일으키는 RISC 복합체의 형성을 촉진하는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, "siRNA"라는 용어는 상술한 RNAi를 지칭하는 것으로 본원에서 사용되기도 한다.

[0163] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 표적 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 유기체로 도입되는 단일 가닥 siRNA일 수 있다. 단일 가닥 RNAi 작용제는 RISC 엔도뉴클레아제 아르고노트(Argonaute) 2에 결합하며, 이는 이어서 표적 mRNA를 절단한다. 단일 가닥 siRNA는 일반적으로 15 내지 30개 뉴클레오티드이며, 화학적으로 변형된다. 단일 가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허 번호 제8,101,348호 및 Lima 등, (2012) Cell 150: 883-894에 기술되어 있으며, 그 각각의 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다. 본원에 기술된 안티센스 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것은 본원에 기술된 바와 같은, 또는 Lima 등, (2012) Cell 150:883-894에 기술된 방법에 의해 화학적으로 변형된 바와 같은 단일 가닥 siRNA로서 사용될 수 있다.

[0164] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물, 용도 및 방법에 이용되는 "iRNA"는 이중-가닥 RNA이며, 본원에서 "이중 가닥 RNAi 작용제", "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 작용제", 또는 "dsRNA"로 지칭된다. "dsRNA A"라는 용어는 표적 RNA, 즉, PCSK9 유전자에 대하여 "센스" 및 "안티센스" 배향성을 갖는 것으로 지칭된, 2개의 반평행(anti-parallel) 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥들을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는, 리보핵산 분자들의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 일부 실시형태들에 있어서, 이중-가닥 RNA(dsRNA)는 본원에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사 후 유전자-침묵화 메커니즘을 통해 표적 RNA, 예컨대, mRNA의 분해를 촉발한다.

[0165] 일반적으로, dsRNA 분자의 각 가닥의 뉴클레오티드의 대부분은 리보뉴클레오티드이나, 본원에 상세히 기술된 바와 같이, 각각의 또는 둘 모두의 가닥은 또한 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예를 들어, 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 게다가, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "RNAi 작용제"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있으며; RNAi 작용제는 다수의 뉴클레오티드에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 본원에 개시된 또는 업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. siRNA 형 분자에 사용되는 바와 같은 임의의 이러한 변형은 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위한 "RNAi 작용제"에 포함된다.

[0166] 듀플렉스 구조를 형성하는 두 개의 가닥들은 하나의 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분들일 수 있거나, 개별 RNA 분자들일 수 있다. 두 개 가닥들이 하나의 더 큰 분자의 부분이며, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드들의 비-단속(non-interrupted) 사슬에 의하여 연결되는 경우에, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로 지칭된다. 두 개 가닥들이 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드들의 비-단속 사슬이 아닌 수단에 의하여 공유적으로 연결되는 경우에, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥들은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오티드들을 가질 수 있다. 염기 쌍들의 최대수는 dsRNA의 최단 가닥에 존재하는 뉴클레오티드들의 수에서 듀플렉스에 존재하는 임의의 오버행들을 차감한 숫자이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi 작용제는 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행들을 포함할 수 있다.



- [0167] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, PCSK9 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 24 내지 30개 뉴클레오타이드의 dsRNA이다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이스로 공지된 유형 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(Sharp 등 (2001) Genes Dev. 15:485). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이스는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 갖는 19 내지 23개 염기 쌍의 단 간섭 RNA로 처리한다(Bernstein, 등, (2001) Nature 409:363). 이어서, siRNA는 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(Nykanen, 등, (2001) Cell 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵화를 유도한다(Elbashir, 등, (2001) Genes Dev. 15:188). 본원에 사용된 "뉴클레오타이드 오버행"은 RNAi 작용제의 한 가닥의 3'-말단이나 나머지 가닥의 5'-말단을 벗어나 연장하거나 그 반대인 경우 RNAi 작용제의 듀플렉스 구조로부터 돌출하는 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들을 지칭한다. "평활성" 또는 "평활성 말단인"은 이중 가닥 RNAi 작용제의 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드들이 없다, 즉, 뉴클레오타이드 오버행이 없다는 것을 의미한다. "평활성 말단인" RNAi 작용제는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥인, 즉, 분자의 어느 하나의 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 작용제는 하나의 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 있거나 (즉, 하나의 오버행 및 하나의 평활성 말단이 있는 작용제) 둘 모두의 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 있는 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0168] "안티센스 가닥"이라는 용어는 표적 서열(예를 들어, 인간 PCSK9 mRNA)에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 이중 가닥 RNAi 작용제의 가닥을 지칭한다. 본원에 사용된 "트랜스티레틴(transsthyretin)을 암호화하는 mRNA의 부분에 상보적인 영역"이라는 용어는 PCSK9 mRNA 서열의 부분에 대하여 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성의 영역이 표적 서열에 대하여 완전히 상보적이지 않은 경우에, 미스매치들은 터미널 영역에서 가장 허용되며, 존재한다면, 터미널 영역 또는 영역들 내, 예를 들어, 5' 및/또는 3' 터미널의 6, 5, 4, 3 또는 2개 뉴클레오타이드 내에 있다.
- [0169] 본원에 사용된 "센스 가닥"이라는 용어는 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 dsRNA의 가닥을 지칭한다.
- [0170] 본원에 사용된 "절단 영역"이라는 용어는 절단 부위에 바로 인접하여 위치한 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 발생하는 표적상의 부위이다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 3개의 염기를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 2개의 염기를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 10 및 11에 의해 결합된 부위에 존재하며, 절단 영역은 뉴클레오타이드 11, 12 및 13을 포함한다.
- [0171] 본원에 사용되고 달리 지시되지 않으면, 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 기술하는데 이용될 때 "상보적"이라는 용어는 당업자가 이해하는 바와 같이, 특정 조건 하에서 혼성화하여 상기 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 듀플렉스 구조를 형성하는 상기 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 지칭한다. 이러한 조건은 예를 들면, 가혹한 조건일 수 있는데, 가혹한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50°C 또는 70°C에서 12 내지 16 시간 이후에 세척을 포함할 수 있다. 유기체 내에서 직면할 수 있는 생리학적으로 적절한 조건과 같은 기타 조건이 적용될 수 있다. 예를 들어, 상보적 서열은 핵산의 관련 기능, 예를 들어, RNAi가 진행되게 하기에 충분하다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오타이드의 최종적인 적용에 따른 2개 서열들의 상보성의 시험에 대해 가장 적절한 조건들의 세트를 결정할 수 있을 것이다.
- [0172] 서열은 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제1 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드와 제2 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드의 염기-짝지음이 존재하는 경우, 서로에 대하여 "완전 상보적(fully complementary)"일 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대하여 "실질적으로 상보적"으로 지칭되는 경우, 상기 두 서열들은 완전 상보적일 수 있거나, 이들의 최종적인 적용에 대하여 가장 적절한 조건하에서 혼성화할 수 있는 능력을 유지하면서, 혼성화 시 하나 이상이지만, 일반적으로 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치된 염기쌍들을 형성할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오타이드들이 혼성화 시에 하나 이상의 단일 가닥 오버행들을 형성하도록 설계되는 경우, 그러한 오버행들은 상보성의 결정에 대하여 미스매치로 간주되지 않는다. 예를 들면, 길이가 21개 뉴클레오타이드들인 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23개 뉴클레오타이드들인 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA는 길이가 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 길이가 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 대하여 완전 상보적인 21 개 뉴클레오타이드들의 서열을 포함하는 경우, 본원에 기술된 목적을 위해 "완전

상보적"으로도 지칭될 수 있다.

- [0173] 본원에 사용된 "상보적" 서열은 그들이 혼성화할 수 있는 능력에 대하여 상기 요구사항이 충족되는 한, 비-천연 및 변형 뉴클레오타이드로부터 형성된 비-왓슨-크릭 염기쌍들 및/또는 염기쌍들을 포함하기도 하거나 완전히 이들로부터 형성될 수도 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기쌍들은 G:U 위블(Wobble) 또는 후그스타인(Hoogsteen) 염기 짝지음을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0174] 본원에서 "상보적", "완전 상보적" 및 "실질적으로 상보적"이라는 용어들은 이들의 이용의 맥락에서 이해될 수 있는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 사이, 또는 dsRNA의 안티센스 가닥 및 표적 서열 사이의 염기 매칭에 대하여 이용될 수 있다.
- [0175] 본원에 사용된, 전령 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR, 전사해독 틀(open reading frame; ORF) 또는 3' UTR을 포함하여, 관심 대상의 mRNA(예컨대, PCSK9를 인코딩하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들면, 서열이 PCSK9를 인코딩하는 mRNA의 비-단속 부분에 실질적으로 상보적이라면 폴리뉴클레오타이드는 PCSK9 mRNA의 적어도 일부분에 상보적이다.
- [0176] 본원에 사용된 "억제하는"이라는 용어는 "감소하는", "침묵화하는", "하향조절하는", "저해하는" 및 기타 유사 용어와 교환가능하게 이용되며, 임의의 수준의 억제를 포함한다.
- [0177] 본원에 사용된 "PCSK9의 발현을 억제하는"이라는 어구는 임의의 PCSK9 유전자(예컨대, 마우스 PCSK9 유전자, 생쥐 PCSK9 유전자, 원숭이 PCSK9 유전자 또는 인간 PCSK9 유전자와 같은) 뿐만 아니라 PCSK9 유전자의 변이체(예를 들어, 자연 발생 변이체) 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 포함한다. 따라서, PCSK9 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 그룹 또는 유기체의 맥락에서 야생형 PCSK9 유전자, 돌연변이 PCSK9 유전자 또는 형질전환 PCSK9 유전자일 수 있다.
- [0178] "PCSK9 유전자의 발현을 억제하는"은 PCSK9 유전자의 임의의 수준의 억제, 예컨대, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 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%의 억제와 같은, PCSK9 유전자의 발현의 적어도 부분적 저해를 포함한다.
- [0179] PCSK9 유전자의 발현은 PCSK9 유전자 발현과 연관된 임의의 변수의 수준, 예컨대, PCSK9 mRNA 수준 또는 PCSK9 단백질 수준, 또는 혈청 지질 수준에 기초하여 측정될 수 있다. 억제는 대조군 수준과 비교하여 이러한 변수들 중 하나 이상의 절대 또는 상대 수준의 감소에 의하여 측정될 수 있다. 대조군 수준은 업계에 활용되는 임의의 형태의 대조군 수준, 예컨대, 투여전(pre-dose) 기저 수준, 또는 (예컨대, 완충제 유일 대조군 또는 비활성화 작용제 대조군과 같은) 대조군으로 처리 또는 미처리된 유사한 피검자, 세포 또는 표본으로부터 결정된 수준일 수 있다.
- [0180] 본원에 사용된, "세포를 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계"라는 어구는 임의의 가능한 수단에 의하여 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 세포를 시험관 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계 또는 세포를 생체 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 접촉시키는 단계는 직접적으로 또는 간접적으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, RNAi 작용제는 방법을 수행하는 개인에 의하여 세포와 물리적으로 접촉하게 될 수 있거나, 대안적으로, RNAi 작용제를 이후에 세포와 접촉시키도록 하거나 접촉시키도록 유도하는 상황에 둘 수 있다.
- [0181] 세포를 시험관 내에서 접촉시키는 단계는 예를 들면, 세포를 RNAi 작용제와 함께 배양함으로써 수행될 수 있다. 세포를 생체 내에서 접촉시키는 단계는 예를 들면, RNAi 작용제를 세포가 위치하는 조직으로 또는 조직 근처에 주입하거나, RNAi 작용제가 이후에 접촉될 세포가 위치하는 조직에 도달하도록 RNAi 작용제를 다른 구역, 예컨대, 혈류 또는 피하 공간으로 주입함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, RNAi 작용제는 RNAi 작용제를 관심 대상인 부위, 예컨대, 간으로 향하게 하는 리간드, 예컨대, GalNAc3 리간드를 함유하고/함유하거나 결합될 수 있다. 시험관 내 및 생체 내 접촉 방법의 조합도 가능하다. 본 발명의 방법과 관련하여, 세포는 RNAi 작용제와 시험관 내에서 접촉되고, 이후 피검자로 이식될 수도 있다.
- [0182] 본원에 사용된 "환자" 또는 "피검자"는 인간 또는 비인간 동물, 바람직하게는 포유류, 예를 들어, 원숭이를 포함하는 의도이다. 가장 바람직하게는, 피검자 또는 환자는 인간이다.

- [0183] 본원에 사용된, "PCSK9-관련 질병"은 PCSK9 유전자 또는 단백질과 관련된 임의의 질병을 포함하는 의도이다. 이러한 질병은 예를 들어, PCSK9 단백질의 과도한 생성에 의해, PCSK9 유전자 돌연변이에 의해, PCSK9 단백질의 비정상적인 절단에 의해, PCSK9와 다른 단백질 또는 다른 내인성 또는 외인성 물질 간의 비정상적인 상호작용에 의해 야기될 수 있다. 예시적인 PCSK9-관련 질병은 지질혈증, 예를 들어, 고지질혈증 및 다른 형태의 지질 불균형, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 고중성지질혈증 및 이들 질환과 관련된 병적 상태, 예를 들어, 심장 및 순환계 질병을 포함한다.
- [0184] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 PCSK9 관련 질병을 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우, (예컨대, 기존 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 완화시키거나, 유지시킴으로써) 질병의 치료를 가져오는데 충분한, RNAi 작용제의 양을 포함하는 의도이다. "치료적 유효량"은 있다고 하면 RNAi 작용제, 작용제의 투여 방법, 질병 및 그 중증도 및 치료대상인 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, PCSK9 발현에 의해 매개되는 병적 과정의 단계, 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.
- [0185] 본원에 사용된 "예방적 유효량"은 아직 PCSK9-관련 질병의 증상을 경험하거나 나타내지 않지만 질병에 걸리기 쉬울 수 있는 피검자에게 투여되는 경우, 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 방지하거나 완화시키는데 충분한, RNAi 작용제의 양을 포함하는 의도이다. 질병의 완화는 질병의 과정을 지연시키거나 이후-발전하는 질병의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 있다고 하면 RNAi 작용제, 작용제의 투여 방법, 질병의 위험도 및 치료대상인 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.
- [0186] "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 임의의 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율에서 일부 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 작용제의 양도 포함한다. 본 발명의 방법에 채용되는 RNAi 작용제는 그러한 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율을 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0187] 본원에 사용된 "표본"이라는 용어는 피검자 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라 피검자로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직의 집합을 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체(serosal fluids), 혈장, 뇌척수액, 안 유체(ocular fluids), 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 표본은 조직, 기관 또는 국소화된 영역으로부터 나온 표본을 포함할 수 있다. 예를 들면, 표본은 특정 기관, 기관의 부분 또는 그러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 표본은 간(예컨대, 전 간(whole liver) 또는 간의 특정 분절 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포)으로부터 유래될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 표본"은 피검자로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 표본"은 피검자로부터 유래된 간 조직(또는 그의 하위 구성요소)을 지칭한다.
- [0188] **II. 본 발명의 iRNA**
- [0189] 세포, 예를 들어, 피검자, 예를 들어, 지질 질환, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증을 갖는 인간과 같은 포유류 내의 세포에서 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는 개선된 이중 가닥 RNAi 작용제 및 이러한 이중 가닥 RNAi 작용제의 용도가 본 명세서에 기술된다.
- [0190] 본 발명의 이중 가닥 RNAi 작용제는 예를 들어, 2011년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 제61/561,710호에 개시된 바와 같은 화학적 변형을 갖는 작용제를 포함하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0191] 본원 및 가출원 제61/561,710호에 나타낸 바와 같이, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나 이상의 모티프를 RNAi 작용제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 절단 부위에 또는 그 근처에 도입함으로써 우수한 결과가 수득될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은 존재하는 경우, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. RNAi 작용제는 선택적으로, 예를 들어 센스 가닥 상에서, GalNAc 유도체 리간드와 콘주게이트될 수 있다. 생성되는 RNAi 작용제는 우수한 유전자 침묵화 활성을 제시한다.
- [0192] 더욱 구체적으로, 놀랍게도, 이중 가닥 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 RNAi 작용제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에서, 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 하나 이상 갖도록 완전히 변형되는 경우, RNAi 작용제의 유전자 침묵화 활성을 상당히 증대시킴을 발견하였다.
- [0193] 따라서, 본 발명은 생체 내에서 표적 유전자(즉, 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9) 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 작용제를 제공한다. RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다.

다. RNAi 작용제의 각각의 가닥은 길이가 12 내지 30개 뉴클레오타이드를 범위일 수 있다. 예를 들어, 각각의 가닥은 길이가 14 내지 30개 뉴클레오타이드들, 길이가 17 내지 30개 뉴클레오타이드들, 길이가 25 내지 30개 뉴클레오타이드들, 길이가 27 내지 30개 뉴클레오타이드들, 길이가 17 내지 23개 뉴클레오타이드들, 길이가 17 내지 21개 뉴클레오타이드들, 길이가 17 내지 19개 뉴클레오타이드들, 길이가 19 내지 25개 뉴클레오타이드들, 길이가 19 내지 23개 뉴클레오타이드들, 길이가 19 내지 21개 뉴클레오타이드들, 길이가 21 내지 25개 뉴클레오타이드들, 또는 길이가 21 내지 23개 뉴클레오타이드들일 수 있다.

[0194] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 전형적으로 본원에서 "RNAi 작용제"로도 지칭되는 듀플렉스 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성한다. RNAi 작용제의 듀플렉스 영역은 길이가 12 내지 30개 뉴클레오타이드 쌍일 수 있다. 예를 들어, 듀플렉스 영역은 길이가 14 내지 30개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17 내지 30개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 27 내지 30개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17 내지 21개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17 내지 19개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19 내지 25개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19 내지 21개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 21 내지 25개 뉴클레오타이드 쌍, 또는 길이가 21 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍일 수 있다. 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 및 27개 뉴클레오타이드들로부터 선택된다.

[0195] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 하나 또는 둘 모두의 가닥의 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단에 하나 이상의 오버행 영역 및/또는 캡핑기(capping group)를 포함할 수 있다. 오버행은 길이가 1 내지 6개 뉴클레오타이드들, 예를 들어 길이가 2 내지 6개 뉴클레오타이드들, 길이가 1 내지 5개 뉴클레오타이드들, 길이가 2 내지 5개 뉴클레오타이드들, 길이가 1 내지 4개 뉴클레오타이드들, 길이가 2 내지 4개 뉴클레오타이드들, 길이가 1 내지 3개 뉴클레오타이드들, 길이가 2 내지 3개 뉴클레오타이드들, 또는 길이가 1 내지 2개 뉴클레오타이드들일 수 있다. 오버행은 하나의 가닥이 다른 가닥보다 더 길어서 생기는 것이거나, 또는 동일한 길이의 가닥 2개가 서로 엇갈려서 생기는 것일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 표적된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 다른 서열일 수 있다. 제1 가닥과 제2 가닥은 또한, 예를 들어, 추가의 염기에 의해 결합되어 헤어핀을 형성할 수 있거나, 또는 다른 비-염기 링커에 의해 결합될 수 있다.

[0196] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 오버행 영역 내의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2'-당 변형, 예를 들어, 2'-F, 2'-O-메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 이들의 임의의 조합을 포함하나 이들에 한정되지 않는 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들어, TT는 어느 한 가닥 상의 어느 한 말단에 대한 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 표적된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 다른 서열일 수 있다.

[0197] RNAi 작용제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 있는 5' 또는 3' 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 실시형태들에서, 오버행 영역(들)은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 2개의 뉴클레오타이드를 포함하며, 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 이러한 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 이러한 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0198] RNAi 작용제는, RNAi의 전체적인 안정성에 영향을 미치지 않으면서 이의 간섭 활성을 강화할 수 있는 단일 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-터미널 말단에 위치하거나, 또는 다르게는, 안티센스 가닥의 3'-터미널 말단에 위치할 수 있다. RNAi는 또한, 안티센스 가닥의 5'-말단 (또는 센스 가닥의 3'-말단)에 위치하거나 또는 그 반대로 위치하는 평활성 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5'-말단이 평활성이다. 이론에 구속되지 않으면서, 안티센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행에서의 비대칭적 평활성 말단은 길잡이 가닥이 RISC 공정으로 로딩되는 것을 돕는다.

[0199] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 길이가 19개 뉴클레오타이드들인 이중 말단 블런트머(bluntmer)이며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다.

[0200] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 길이가 20개 뉴클레오타이드들인 이중 말단 블런트머이며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-



0-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다.

- [0201] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 길이가 21개 뉴클레오타이드들인 이중 말단 블린트머이며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함한다.
- [0202] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 21개 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 23개 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하고, RNAi 작용제의 하나의 말단은 평활성인 한편, 다른 말단은 2개 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개 뉴클레오타이드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다. 2개 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 3개의 터미널 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 바로 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 터미널 뉴클레오타이드들 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 일 실시형태에 있어서, 각 잔기는 예를 들어, 교대 모티프에서, 독립적으로 2'-O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 선택적으로, RNAi 작용제는 리간드(바람직하게는 GalNAc<sub>3</sub>)를 더 포함한다.
- [0203] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, RNAi 작용제는 적어도 25개, 최대 29개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제1 가닥, 및 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 갖는 최대 30개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 평활성 말단을 형성하며, 제2 가닥은 그의 3' 말단에서 제1 가닥보다 1 내지 4개 뉴클레오타이드가 더 길고, 듀플렉스 영역은 길이가 적어도 25개 뉴클레오타이드들인 영역이며, 제2 가닥은 제2 가닥 길이의 적어도 19개 뉴클레오타이드를 따라, RNAi 작용제가 포유류 세포 내로 도입되는 경우 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 충분히 표적 mRNA에 상보적이고, RNAi 작용제의 다이스 절단은 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 야기하여, 포유류에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 작용제는 리간드를 더 포함한다.
- [0204] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함하며, 모티프 중 하나는 센스 가닥의 절단 부위에 존재한다.
- [0205] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함할 수 있으며, 모티프 중 하나는 안티센스 가닥의 절단 부위에서 또는 그 근처에서 발생하기도 한다.
- [0206] 길이가 17 내지 23개 뉴클레오타이드들인 듀플렉스 영역을 가지는 RNAi 작용제에서, 안티센스 가닥의 절단 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 대략 위치 10, 11 및 12 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형이 있는 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, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터의 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드로부터 시작한다. 안티센스 가닥의 절단 부위는 또한, 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변할 수도 있다.
- [0207] RNAi 작용제의 센스 가닥은, 가닥의 절단 부위에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 적어도 하나 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드가 있는 하나의 모티프와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드가 있는 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 중첩을 가지도록, 즉, 센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 안티센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나와 염기쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 다르게는, 적어도 2개의 뉴클레오타이드가 중첩될 수 있거나, 3개 모두의 뉴클레오타이드가 중첩될 수 있다.

- [0208] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 하나 초과해서 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재할 수 있으며, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본원에서, "윙 변형"이라는 용어는 동일한 가닥의 절단 부위의 또는 그 근처의 모티프로부터 분리된, 가닥의 다른 부위에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 적어도 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우 모티프의 화학적 성질은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우 모티프의 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 근처에 존재하는 제1 모티프에 대해 하나의 말단에서 또는 선도 모티프의 어느 하나의 측에 존재할 수 있다.
- [0209] 센스 가닥처럼, RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프를 1개 초과하여 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬의 윙 변형을 하나 이상 포함할 수도 있다.
- [0210] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단 모두에서 1개 또는 2개의 제1 터미널 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.
- [0211] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단 모두에서 듀플렉스 영역 내에 1개 또는 2개의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.
- [0212] RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 윙 변형을 포함하는 경우, 윙 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단에 존재할 수 있으며, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가진다.
- [0213] RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 윙 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥의 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 하나의 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 다른 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드 중첩을 갖거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 선도 모티프의 각각의 측에 존재하고, 듀플렉스 영역에서 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖도록 정렬될 수도 있다.
- [0214] 일 실시형태에 있어서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는, 비-연결 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 다 및/또는 연결 포스페이트 산소 중 하나 이상의 변경; 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-히드록실의 변경; 포스페이트 모이어티의 "데포스포" 링커로의 대체; 자연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일하거나 상이한 변형으로 변형될 수 있다.
- [0215] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 다수의 변형들은 핵산에서 반복되는 위치에서 발생하며, 이는 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-연결 O의 변형이다. 일부 경우에, 변형은 핵산의 모든 대상 위치에서 발생할 것이지만, 많은 경우 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 변형은 3' 또는 5' 터미널 위치에서만 발생할 수 있으며, 가닥의 터미널 영역, 예를 들어 터미널 뉴클레오타이드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오타이드에서 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, 비-연결 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 터미널 또는 양 터미널 모두에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 터미널 영역, 예를 들어, 터미널 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 터미널에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.
- [0216] 예를 들어, 안정성을 증대시키거나, 오버행에 특정 염기들을 포함하거나, 또는 단일 가닥 오버행, 예를 들어 5' 또는 3' 오버행 또는 둘 다에 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 대리물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 3' 또는 5' 오버행 내의 염기들 중 모두 또는 일부는 변형되는데, 예를 들어, 본원에서 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형으로는, 예를 들어, 염기에 공지된 변형을 가지는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 핵염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 사용, 및 포스페

이트 기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형이 포함될 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성일 필요가 없다.

- [0217] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-테옥시, 2'-히드록실 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 변형을 하나 초과해서 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.
- [0218] 적어도 2개의 상이한 변형은 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 그들 2개의 변형들은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형, 또는 그외의 변형일 수 있다.
- [0219] 일 실시형태에 있어서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서 사용되는, "교대 모티프"라는 용어는 하나 이상의 변형을 갖는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에서 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB..." 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.
- [0220] 교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 뉴클레오타이드 상에서 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 2개 뉴클레오타이드마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프 예컨대 "ABABAB...", "ACACAC...", "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등에서의 몇몇 가능한 변형으로부터 선택될 수 있다.
- [0221] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는, 안티센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴에 비하여 이동된, 센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 이 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대이기도 하다. 예를 들어, 센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스에서 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로부터 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 간의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재하도록 할 수 있다.
- [0222] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 처음의 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 대해 이동을 갖는 처음의 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴을 포함하며, 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형된 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며 또 그 반대이기도 하다. 센스 가닥의 위치 1은 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 위치 1은 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.
- [0223] 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프 하나 이상을 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입하는 것은, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프 하나 이상을 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해하는 것은 놀랍게도, 표적 유전자에 대한 유전자 침묵화 활성을 증대시킨다.
- [0224] 일 실시형태에 있어서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프가 임의의 가닥에 도입되는 경우, 모티프의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "... $N_a$ YYN $N_b$ ..."로서, "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 모티프의 변형을 나타내며, " $N_a$ " 및 " $N_b$ "는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY"의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형을 나타내며,  $N_a$  및  $N_b$ 는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 다르게는,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 Y의 변형이 존재하는 경우 존재하거나 또는 부재할 수 있다.
- [0225] RNAi 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 더 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 가닥의 임의의 위치에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥의 임의의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레

오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드에서 발생할 수 있거나; 각각의 뉴클레오티드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 교대 패턴으로 발생할 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오티드간 결합 변형 둘 다를 포함한다. 센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥에서의 뉴클레오티드간 결합 변형의 교대 패턴에 대해 이동을 가질 수 있다.

[0226] 일 실시형태에 있어서, 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 터미널 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 연결하도록 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합을 통해 연결될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오티드의 옆에 존재하는 쌍을 이루는 뉴클레오티드와 오버행 뉴클레오티드를 연결하는 부가적인 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 3개의 터미널 뉴클레오티드 간에는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이며, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 이들 3개의 터미널 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 존재할 수 있다.

[0227] 일 실시형태에 있어서, 2개 뉴클레오티드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하며, 3개의 터미널 뉴클레오티드 사이에는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합이 존재하고, 3개의 뉴클레오티드 중 2개는 오버행 뉴클레오티드이며, 제3 뉴클레오티드는 오버행 뉴클레오티드 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오티드이다. 선택적으로, RNAi 작용제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단과 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 터미널 뉴클레오티드 간에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 결합을 가질 수 있다.

[0228] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 듀플렉스 내에서 표적과의 미스매치(들), 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 특성을 토대로 순위가 매겨질 수 있다(예를 들어, 특정 짝지움의 회합 또는 해리의 자유 에너지를 토대로, 가장 간단한 방법은 개별 쌍 기준으로 쌍을 시험하는 것이지만, 다음의 인접한 또는 유사한 분석이 또한 사용될 수 있음). 해리의 촉진 면에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비-원형(canonical) 또는 원형 짝지움 이외의 짝지움(전술한 바와 같음)은 원형(A:T, A:U, G:C) 짝지움보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 짝지움이 원형 짝지움보다 바람직하다.

[0229] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로 A:U, G:U, I:C, 및 미스매칭된 쌍, 예를 들어, 비-원형 또는 원형 짝지움 이외의 짝지움 또는 보편적인 염기를 포함하는 짝지움의 군으로부터 선택되는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에 처음의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기쌍 중 적어도 하나를 포함한다.

[0230] 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 위치 1의 뉴클레오티드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다르게는, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 1, 2 또는 3개의 염기쌍 중 적어도 하나는 AU 염기쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0231] 일 실시형태에 있어서, 센스 가닥 서열은 화학식 (I)로 표시될 수 있다:

[0232] 
$$5' \text{ } n_p\text{-N}_a\text{-(X X X)}_i\text{-N}_b\text{-Y Y Y-N}_b\text{-(Z Z Z)}_j\text{-N}_a\text{-n}_q \text{ } 3' \text{ (I)}$$

[0233] 상기 식에서,

[0234] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0235] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0236] N<sub>a</sub>는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;



- [0237]  $N_b$ 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;
- [0238]  $n_p$  및  $n_q$ 는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0239]  $N_b$  및  $Y$ 는 동일한 변형을 갖지 않고;
- [0240] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모든 2'-F 변형 뉴클레오타이드이다.
- [0241] 일 실시형태에 있어서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0242] 일 실시형태에 있어서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17 내지 23개 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재할 수 있으며(예를 들어, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에서 발생할 수 있음), 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드에서 시작하거나; 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드에서 시작한다.
- [0243] 일 실시형태에 있어서,  $i$ 는 1이고  $j$ 는 0이거나, 또는  $i$ 는 0이고  $j$ 는 1이거나, 또는  $i$  및  $j$ 는 둘다 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- 5'  $n_p$ - $N_a$ -YYY- $N_b$ -ZZZ- $N_a$ - $n_q$  3' (Ib);  
 5'  $n_p$ - $N_a$ -XXX- $N_b$ -YYY- $N_a$ - $n_q$  3' (Ic); 또는  
 5'  $n_p$ - $N_a$ -XXX- $N_b$ -YYY- $N_b$ -ZZZ- $N_a$ - $n_q$  3' (Id).
- [0244]
- [0245] 센스 가닥이 화학식 (Ib)로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0246] 센스 가닥이 화학식 (Ic)로 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0247] 센스 가닥이 화학식 (Id)로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 바람직하게는,  $N_b$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0248] X, Y 및 Z는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0249] 다른 실시형태에 있어서,  $i$ 는 0이고,  $j$ 는 0이며, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- 5'  $n_p$ - $N_a$ -YYY-  $N_a$ - $n_q$  3' (Ia)
- [0250]
- [0251] 센스 가닥이 화학식 (Ia)로 표시되는 경우,  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0252] 일 실시형태에 있어서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 표시될 수 있다:
- 5'  $n_q$ - $N_a$ '-(Z'Z'Z') $_k$ - $N_b$ '-Y'Y'Y'- $N_b$ '-(X'X'X') $_l$ - $N_a$ '- $n_p$ ' 3' (II)
- [0253]
- [0254] 상기 식에서,
- [0255]  $k$  및  $l$ 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0256]  $p'$  및  $q'$ 는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

- [0257]  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하며;
- [0258]  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;
- [0259]  $n_p'$  및  $n_q'$ 는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0260]  $N_b'$  및  $Y'$ 는 동일한 변형을 갖지 않고;
- [0261]  $X'X'X'$ ,  $Y'Y'Y'$  및  $Z'Z'Z'$ 는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0262] 일 실시형태에 있어서,  $N_a'$  및/또는  $N_b'$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0263]  $Y'Y'Y'$  모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17 내지 23개 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 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, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드에서 시작하거나; 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드에서 시작한다. 바람직하게는,  $Y'Y'Y'$  모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.
- [0264] 일 실시형태에 있어서,  $Y'Y'Y'$  모티프는 모두 2'-OMe 변형 뉴클레오타이드이다.
- [0265] 일 실시형태에 있어서,  $k$ 는 1이고  $l$ 은 0이거나, 또는  $k$ 는 0이고  $l$ 은 1이거나, 또는  $k$  및  $l$ 은 둘 모두 1이다.
- [0266] 따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- $$5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p', 3' \quad (\text{IIb});$$
- $$5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p', 3' \quad (\text{IIc}); \text{ 또는}$$
- $$5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p', 3' \quad (\text{IIId})$$
- [0267]
- [0268] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0269] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0270] 안티센스 가닥이 화학식 (IIId)로 표시되는 경우,  $N_b'$ 는 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a'$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 바람직하게는  $N_b$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0271] 다른 실시형태에 있어서,  $k$ 는 0이고,  $l$ 은 0이며, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- $$5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q', 3' \quad (\text{Ia})$$
- [0272]
- [0273] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 표시되는 경우,  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0274]  $X'$ ,  $Y'$  및  $Z'$ 는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0275] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-히드록실, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스

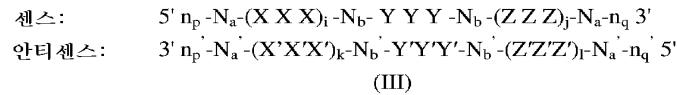
가닥의 각각의 뉴클레오티드는 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 특히, 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'는 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로로 변형을 나타낼 수 있다.

[0276] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 듀플렉스 영역이 21개 뉴클레오티드인 경우 가닥의 위치 9, 10 및 11에 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있으며, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하거나, 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 추가로 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 쌍 변형으로서 포함할 수 있으며; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0277] 일 실시형태에 있어서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12 및 13에 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있으며, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하거나, 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하며; Y'는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 쌍 변형으로서 포함하며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0278] 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.

[0279] 따라서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, 각각의 가닥은 14 내지 30개의 뉴클레오티드를 가지며, RNAi 듀플렉스는 화학식 (III)으로 표시된다:



[0280]

상기 식에서,

[0281]

i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0282]

p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0283]

$N_a$  및  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;

[0284]

$N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0285]

$n_p$ ',  $n_p$ ,  $n_q$ ' 및  $n_q$ 는 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0286]

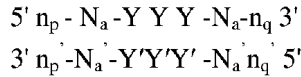
XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형이 있는 하나의 모티프를 나타낸다.

[0287]

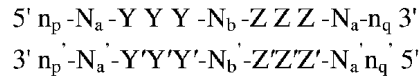
일 실시형태에 있어서, i는 0이고, j는 0이거나; i는 1이고, j는 0이거나; i는 0이고, j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다. 다른 실시형태에 있어서, k는 0이고, l은 0이거나; k는 1이고, l은 0이거나; k는 0이고, l은 1이거나; k 및 l 둘 모두는 0이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0288]

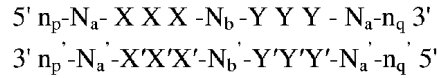
[0289] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기의 화학식을 포함한다:



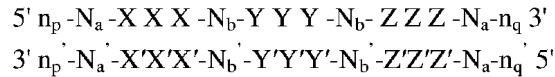
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

[0290]

[0291] RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우,  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0292] RNAi 작용제가 화학식 (IIIb)로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 각각 독립적으로 1 내지 10개, 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0293] RNAi 작용제가 화학식 (IIIc)로 표시되는 경우,  $N_b$ ,  $N_b'$ 는 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0294] RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표시되는 경우,  $N_b$ ,  $N_b'$ 는 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 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ ,  $N_a'$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ ,  $N_a'$ ,  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0295] 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIId)에서 X, Y 및 Z의 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0296] RNAi 작용제가 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIId)로 표시되는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Y 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0297] RNAi 작용제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIId)로 표시되는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Z 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0298] RNAi 작용제가 화학식 (IIIc) 또는 (IIId)로 표시되는 경우, X 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; X 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0299] 일 실시형태에 있어서, Y 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고/거나, Z 뉴클레오타이드 상의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고/거나, X 뉴클레오타이드 상의 변형은 X' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하다.



- [0300] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIId)로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 (IIIId)로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고,  $n_p$ '는 0 초과이며, 적어도 하나의  $n_p$ '는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결된다. 또 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIId)로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고,  $n_p$ '는 0 초과이며, 적어도 하나의  $n_p$ '는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 콘주게이트된다. 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIId)로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고,  $n_p$ '는 0 초과이며, 적어도 하나의  $n_p$ '는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 콘주게이트된다.
- [0301] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고,  $n_p$ '는 0 초과이며, 적어도 하나의  $n_p$ '는 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 콘주게이트된다.
- [0302] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIIId)로 표시되는 적어도 2개의 듀플렉스를 함유하는 다량체이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 비-절단가능할 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 더 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.
- [0303] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIIId)로 표시되는 3, 4, 5, 6개 이상의 듀플렉스를 함유하는 다량체이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 비-절단가능할 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 더 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.
- [0304] 일 실시형태에 있어서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) 및 (IIIId)로 표시되는 2개의 RNAi 작용제들은 5' 말단에서 서로 연결되며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두는 리간드에 선택적으로 콘주게이트된다. 작용제 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적할 수 있거나; 또는 작용제 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적할 수 있다.
- [0305] 다양한 공개문헌은 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다량체 RNAi 작용제를 기술한다. 이러한 공개문헌은 제 W02007/091269호, 미국 특허 제7858769호, 제W02010/141511호, 제W02007/117686호, 제W02009/014887호 및 제W02011/031520호를 포함하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0306] RNAi 작용제로의 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 콘주게이션을 포함하는 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 하나 이상의 특성을 최적화할 수 있다. 많은 경우에, 탄수화물 모이어티는 RNAi 작용제의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 작용제의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 서브유닛의 리보스 당은 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드가 부착되는 비-탄수화물(바람직하게는 시클릭) 캐리어로 대체될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 대체된 리보뉴클레오타이드 서브유닛은 본원에서, 리보스 대체 변형 서브유닛(RRMS)으로 지칭된다. 시클릭 캐리어는 카르보시클릭 고리계일 수 있으며, 즉 모든 고리 원자들이 탄소 원자 또는 헤테로시클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 하나 이상의 고리 원자는 예를 들어, 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자일 수 있다. 시클릭 캐리어는 모노시클릭 고리계일 수 있거나, 또는 2개 이상의 고리, 예를 들어, 융합 고리를 포함할 수 있다. 시클릭 캐리어는 완전히 포화된 고리계일 수 있거나, 또는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.
- [0307] 리간드는 캐리어를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 캐리어로는, (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 바람직하게는 2개의 "골격 부착점", 및 (ii) 적어도 하나의 "테터링(tethering) 부착점"이 포함된다. 본원에 사용된, "골격 부착점"은 히드록실기와 같은 기능기, 또는 일반적으로 골격, 예를 들어, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 황 함유 골격으로의 캐리어의 혼입에 적절하며 이에 이용가능한 결합을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, "테터링 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는 (골격 부착점을 제공하

는 원자와 구별되는) 탄소 원자 또는 헤테로원자와 같은 시클릭 캐리어의 구성원 고리 원자를 지칭한다. 모이어티는, 예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 및 다당류와 같은 탄수화물일 수 있다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 개재 테터링에 의해 시클릭 캐리어로 연결된다. 따라서, 시클릭 캐리어는 종종 아미노기와 같은 기능기를 포함하거나, 또는 일반적으로 구성분 고리로의 리간드와 같은 다른 화학적 엔터티(entity)의 혼입 또는 테터링에 적절한 결합을 제공한다.

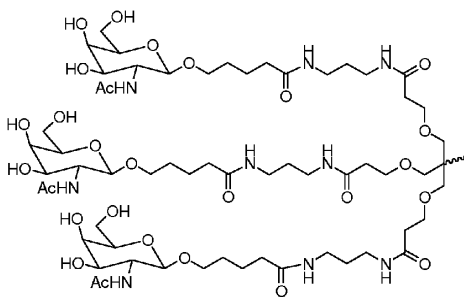
[0308] RNAi 작용제는 캐리어를 통해 리간드에 콘쥬게이트될 수 있으며, 캐리어는 시클릭기 또는 비-시클릭기일 수 있으며; 바람직하게는, 시클릭기는 피롤리딘, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라히드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비-시클릭기는 세리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격으로부터 선택된다.

[0309] 구체적인 특정 실시형태들에 있어서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 작용제는 표 1 및 표 2에 열거된 작용제의 군으로부터 선택되는 작용제이다.

[0310] 이들 작용제는 리간드를 더 포함할 수 있다.

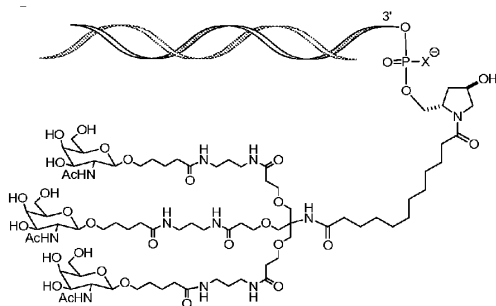
[0311] A. 리간드

[0312] 본 발명의 이중-가닥 RNA(dsRNA) 작용제는 선택적으로 하나 이상의 리간드에 콘쥬게이트될 수 있다. 리간드는 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 부착될 수 있다. 예를 들어, 리간드는 센스 가닥에 콘쥬게이트될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 콘쥬게이트될 수 있다. 바람직한 하나의 실시형태에 있어서, 리간드는 GalNAc 리간드이다. 특히 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는 GalNAc<sub>3</sub>이다:



[0313]

[0314] 일부 실시형태들에 있어서, 리간드, 예를 들어, GalNAc 리간드는 RNAi 작용제의 3' 말단에 부착된다. 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 하기의 개략도에 나타낸 바와 같이, 리간드, 예를 들어, GalNAc 리간드에 콘쥬게이트된다:



[0315]

[0316] 상기 식에서,

[0317] X는 O 또는 S이다. 일 실시형태에 있어서, X는 O이다.

[0318] 매우 다양한 엔터티들이 본 발명의 RNAi 작용제에 결합될 수 있다. 바람직한 모이어티는 리간드이며, 이는 직접적으로 또는 개입 테터(tether)를 통해 간접적으로 결합되고, 바람직하게는 공유 결합되어 있다.

[0319] 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는, 그것이 혼입되는 분자의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 신체의 구획, 수용체,

예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대해, 이런 리간드가 존재하지 않는 화학종과 비교하여, 향상된 친화성을 제공한다. 선택된 표적에 대해 향상된 친화성을 제공하는 리간드는 또한, 표적 리간드로도 명명된다.

- [0320] 일부 리간드들은 엔도솜용해 특성을 가질 수 있다. 엔도솜용해성 리간드는 엔도솜의 용해 및/또는 세포의 엔도솜에서 세포질로의 본 발명의 조성물 또는 이의 구성성분의 수송을 촉진한다. 엔도솜용해성 리간드는 pH-의존성 막활성 및 융합성을 나타내는 폴리음이온성 펩티드 또는 펩티도미메틱일 수 있다. 일 구현예에서, 엔도솜용해성 리간드는 엔도솜의 pH에서 이의 활성 형태를 취한다. "활성" 형태란, 엔도솜용해성 리간드가 엔도솜의 분쇄 및/또는 세포의 엔도솜에서 세포질로의 본 발명의 조성물 또는 이의 구성성분의 수송을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도솜용해성 리간드로는, GALA 펩티드(Subbarao 등, Biochemistry, 1987, 26: 2964-2972), EALA 펩티드(Vogel 등, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 1581-1586), 및 이들의 유도체(Turk 등, Biochem. Biophys. Acta, 2002, 1559: 56-68)가 포함된다. 일 실시형태에 있어서, 엔도솜용해성 구성성분은 pH 변화에 반응하여 전하의 변화 또는 양성자화를 겪을 화학적 기(예를 들어, 아미노산)를 포함할 수 있다. 엔도솜용해성 구성성분은 선형 또는 분지형일 수 있다.
- [0321] 리간드들은 수송, 혼성화, 및 특이성을 향상시킬 수 있으며, 또한 생성되는 천연 또는 변형된 올리고리보뉴클레오타이드, 또는 본원에서 기술되는 단량체 및/또는 천연 또는 변형된 리보뉴클레오타이드의 조합을 포함하는 중합체성 분자의 뉴클레아제 내성을 향상시킬 수 있다.
- [0322] 리간드들은 일반적으로, 예를 들어 흡수 증대를 위한 치료적 변형제; 예를 들어 분포를 모니터링하기 위한 진단 화합물 또는 리포터 기; 가교제; 및 뉴클레아제-내성 부여 모이어티를 포함할 수 있다. 일반적인 예로는, 지질, 스테로이드, 비타민, 당, 단백질, 펩티드, 폴리아민, 및 펩티드 의태물이 포함된다.
- [0323] 리간드는 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL), 고밀도 리포단백질(HDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예컨대, 텍스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 시클로텍스트린, 또는 히알루론산); 또는 지질과 같은 자연 발생 물질을 포함할 수 있다. 리간드는 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예컨대, 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 압타머)일 수도 있다. 폴리아미노산의 예는 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-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리 에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는: 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민(peptidomimetic polyamine), 텐드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 헬리칼 펩티드를 포함한다.
- [0324] 리간드는 표적기, 예컨대, 세포 또는 조직 표적 작용제, 예컨대, 렉틴, 글리코단백질, 지질 또는 단백질, 예컨대, 신장 세포와 같은 특정된 세포 유형과 결합하는 항체를 포함할 수도 있다. 표적기는 감상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 글리코단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다당 락토오스, 다당 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다당 만노오스, 다당 푸코오스, 글리코실화 폴리아미노산, 다당 갈락토오스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, RGD 펩티드, RGD 펩티드 의태물 또는 압타머일 수 있다.
- [0325] 리간드의 다른 예는 염료, 삼입성 작용제(예컨대, 아크리딘), 가교제(예컨대, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 다환 방향족 탄화수소(예컨대, 페나진, 디히드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이트제(chelator)(예컨대, EDTA), 친지방성 분자, 예컨대, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디히드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스틱산, 03-(올레오일)리토콜산, 03-(올레오일)콜레닉산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 콘쥬게이트(예컨대, 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화 작용제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대, PEG-40K), MPEG, [MPEG]<sub>2</sub>, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사선표지 마커, 효소, 합텐(예컨대, 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 콘쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.
- [0326] 리간드는 단백질, 예컨대, 글리코단백질, 또는 펩티드, 예컨대, 공-리간드에 대한 특정 친화도를 갖는 분자, 또는 항체, 예컨대, 암세포, 내피 세포 또는 골 세포와 같은 특정된 세포 유형과 결합하는 항체일 수 있다. 리간

드는 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수도 있다. 이들은 비-펩티드성 화학종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스, 다가 푸코오스 또는 압타머를 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들면, 리포다당류, p38 MAP 키나아제의 활성화제 또는 NF- $\kappa$ B의 활성화제일 수 있다.

[0327] 리간드는 예컨대, 세포의 미소관, 미세섬유 및/또는 중간 필라멘트를 과열시킴으로써 세포의 세포골격을 과열시킴으로써 예컨대, iRNA 작용제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물과 같은 물질일 수 있다. 약물은 예를 들면, 탁손, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 사이토칼라신, 노코다졸, 자플라키놀리데(japlakinolide), 라트룬쿨린 A, 팔로이딘, 스윈홀리데(swinholide) A, 인다노신 또는 미오세르빈일 수 있다.

[0328] 리간드는 예를 들어, 염증 반응을 활성화시킴으로써 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있다. 이런 효과를 가지는 예시적인 리간드로는, 중앙 괴사 인자 알파(TNF알파), 인터루킨-1 베타, 또는 감마 인터페론이 포함된다.

[0329] 일 양태에서, 리간드는 지질 또는 지질계 분자이다. 그러한 지질 또는 지질계 분자는 바람직하게는 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA)과 결합한다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, 예컨대, 신체의 비-신장 표적 조직으로 콘쥬게이트의 분포가 이루어지도록 한다. 예를 들면, 표적 조직은 간의 실질 세포를 포함하는 간일 수 있다. HSA와 결합할 수 있는 기타 분자들은 리간드로 이용될 수도 있다. 예를 들면, 나프록센 또는 아스피린을 이용할 수 있다. 지질 또는 지질계 리간드는 (a) 콘쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고/거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로 표적 또는 수송을 증가시키고/거나 (c) 혈청 단백질, 예컨대, HSA로의 결합을 조정하는데 이용될 수 있다.

[0330] 지질계 리간드는 콘쥬게이트의 표적 조직으로의 결합을 조절, 예컨대, 제어하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 표적될 가능성이 적을 것이며, 따라서 신체로부터 제거될 가능성이 적을 것이다. HSA와 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 콘쥬게이트를 표적하는데 이용될 수 있다.

[0331] 바람직한 실시형태에 있어서, 지질계 리간드는 HSA와 결합한다. 바람직하게는, 콘쥬게이트가 바람직하게는 비-신장 조직으로 분포되도록 충분한 친화도로 HSA와 결합한다. 그러나, 친화도는 HSA-리간드 결합이 반전될 수 있도록 강하지 않은 것이 바람직하다.

[0332] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 지질계 리간드는 콘쥬게이트가 바람직하게는 신장으로 분포되도록 HSA와 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않는다. 신장 세포에 표적하는 기타 모이어티들은 지질계 리간드 대신에 또는 이에 더하여 이용될 수도 있다.

[0333] 다른 양태에 있어서, 리간드는 모이어티, 예컨대, 표적 세포, 예컨대, 증식하는 세포에 의하여 흡수되는 비타민이다. 이들은 예컨대, 약성 또는 비-약성 형태, 예컨대, 암 세포의 원하지 않는 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 특히 유용하다. 예시적인 비타민은 비타민 A, E 및 K를 포함한다. 기타 예시적인 비타민은 비타민 B, 예컨대, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 암 세포에 의하여 취해지는 비타민 또는 영양분을 포함한다. HSA, 저밀도 리포단백질(LDL) 및 고밀도 리포단백질(HDL)도 포함된다.

[0334] 다른 양태에 있어서, 리간드는 세포-침투제, 바람직하게는 헬리칼 세포-침투제이다. 바람직하게는, 작용제는 양친매성이다. 예시적인 작용제는 태트(tat) 또는 안테노페디아와 같은 펩티드이다. 작용제가 펩티드이면, 펩티딜 미메틱(peptidylmimetic), 인베르토머(invertomer), 비-펩티드 또는 슈도-펩티드 연결 및 D-아미노산의 이용을 포함하여 변형될 수 있다. 헬리칼 작용제는 바람직하게는 친유성 및 소수성을 갖는, 바람직하게는 알파-헬릭칼 작용제이다.

[0335] 리간드는 펩티드 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)일 수 있다. 펩티도미메틱(본원에서 올리고펩티도미메틱이라고도 함)은 천연 펩티드와 유사한 정의된 3-차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. 펩티드 또는 펩티도미메틱 모이어티는 길이가 약 5 내지 50개 아미노산들, 예컨대, 길이가 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개 아미노산들일 수 있다. 펩티드 또는 펩티도미메틱은 예를 들면, 세포 침투 펩티드, 양이온 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속성 펩티드 또는 교차결합성 펩티드일 수 있다. 다른 대안에 있어서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO:1)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:2))는 표적 모이어티일 수도 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올



리고뉴클레오타이드 및 단백질을 포함하는 더 큰 극성 분자들을 운반할 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들면, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRPPQ (SEQ ID NO:3)) 및 드로소필라 안테나페디아 단백질(RQIKIWQNRRMKWKK (SEQ ID NO:4)) 유래의 서열들은 전달 펩티드로서 기능할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티도미메틱은 파지-표시 라이브러리 또는 알갱이당-한 분자(one-bead-one) 화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정된 펩티드와 같은 DNA의 임의적 서열에 의하여 인코딩될 수 있다(Lam 등., Nature, 354:82-84, 1991). 바람직하게는, 혼입된 단량체 단위를 통해 iRNA 작용제에 테터링된 펩티드 또는 펩티도미메틱은 세포 표적화 펩티드, 예를 들어, 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 의태물이다. 펩티드 모이어티는 길이가 약 5개 아미노산들 내지 약 40개 아미노산들에 이를 수 있다. 펩티드 모이어티는 안정성을 증가시키거나 형태적 특성을 지시하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에 기술된 구조적 변형들 중 어느 하나가 활용될 수 있다. RGD 펩티드 모이어티는 내피 종양 세포 또는 유방암 종양 세포와 같은 종양 세포를 표적하는 데 사용될 수 있다(Zitzmann 등, Cancer Res., 62:5139-43, 2002). RGD 펩티드는 iRNA 작용제를 폐, 신장, 비장 또는 간을 비롯한 기타 다양한 조직의 종양으로 표적하는 것을 촉진할 수 있다(Aoki 등, Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). 바람직하게는, RGD 펩티드는 iRNA 작용제를 신장에 표적하는 것을 촉진할 것이다. RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직으로의 표적을 촉진하기 위해 글리코실화되거나 또는 메틸화되는 것과 같이 변형될 수 있다. 예를 들어, 글리코실화된 RGD 펩티드는 iRNA 작용제를  $\alpha v \beta_3$ 를 발현하는 종양 세포에 전달할 수 있다(Haubner 등, Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). 증식하는 세포에 농화된 마커를 표적하는 펩티드가 사용될 수 있다. 예를 들어, RGD 함유 펩티드 및 펩티도미메틱은 암세포, 특히 인테그린을 제시하는 세포를 표적할 수 있다. 따라서, 당업자는 RGD 펩티드, RGD 함유 시클릭 펩티드, D-아미노산을 포함하는 RGD 펩티드, 뿐만 아니라 합성 RGD 의태물을 사용할 수 있다. RGD에 더하여, 당업자는 인테그린 리간드를 표적하는 기타 모이어티를 사용할 수 있다. 일반적으로, 이런 리간드는 증식 세포 및 혈관신생을 조절하는 데 사용될 수 있다. 리간드의 이런 유형의 바람직한 콘쥬게이션은, PECAM-1, VEGF, 또는 기타 암 유전자, 예를 들어, 본원에서 기술된 암 유전자를 표적한다.

[0336] "세포 투과 펩티드"는 세포, 예컨대, 박테리아성 또는 진균 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유류 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는 예를 들면,  $\alpha$ -헬리칼 선형 펩티드(예컨대, LL-37 또는 세로핀 P1), 디설파이드 결합-함유 펩티드(예컨대,  $\alpha$ -디펜신(defensin),  $\beta$ -디펜신 또는 박테네신), 또는 하나 또는 두 개의 우세한 아미노산만을 포함하는 펩티드(예컨대, PR-39 또는 인도리시딘)일 수 있다. 세포 투과 펩티드는 핵 위치 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들면, 세포 투과 펩티드는 HIV-1 gp41 및 SV40 대형 T 항원의 NLS의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래된 MPG와 같은 이분 양친매성 펩티드(bipartite amphipathic peptide)일 수 있다(Simeoni 등, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0337] 일 실시형태에 있어서, 표적화 펩티드는 양친매성  $\alpha$ -헬리칼 펩티드일 수 있다. 예시적인 양친매성  $\alpha$ -헬리칼 펩티드로는, 세크로핀(cecropin), 라이코톡신(lycotoxin), 파라다신(paradaxin), 부포린(buforin), CPF, 봄비닌-유사(bombinin-like) 펩티드(BLP), 카텔리시딘(cathelicidin), 세라토톡신(ceratotoxin), S. 클라바(S. clava) 펩티드, 하그피쉬 장 항균 펩티드(hagfish intestinal antimicrobial peptide)(HFIAP), 마가이닌(magainine), 브레비닌-2(brevinin-2), 데르마셉틴(dermasectin), 멜리틴(melittin), 플레우로시딘(pleurocidin), H<sub>2</sub>A 펩티드, 제노푸스(Xenopus) 펩티드, 에스쿨렌티니스-1(esculentinis-1), 및 캐린(caerin)이 포함되나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 인자들이 바람직하게는, 헬릭스 안정성의 무결성(integrity)을 유지하는 것으로 여겨질 수 있다. 예를 들어, 최대 수의 헬릭스 안정화 잔기가 이용될 것이며(예를 들어, leu, ala, 또는 lys), 최소 수의 헬릭스 탈안정화 잔기가 이용될 것이다(예를 들어, 프롤린, 또는 시클릭 단량체성 단위). 캡핑 잔기가 고려될 것이며, 예를 들어, Gly은 예시적인 N-캡핑 잔기이고/거나 C-말단 아미드화가 사용되어 헬릭스를 안정화시키기 위한 여분의 H-결합을 제공할 수 있다.  $i \pm 3$ , 또는  $i \pm 4$  위치에 의해 분리된, 반대 전하를 가진 잔기들 간의 염 다리의 형성은 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기는 음이온성 잔기인 글루탐산염 또는 아스파르트산염과 염 다리를 형성할 수 있다.

[0338] 펩티드 및 펩티도미메틱 리간드는, 자연 발생 펩티드 또는 변형된 펩티드, 예를 들어, D 또는 L 펩티드;  $\alpha$ ,  $\beta$ , 또는  $\gamma$  펩티드; N-메틸 펩티드; 아자펩티드; 하나 이상의 아미드를 가지는 펩티드, 즉, 하나 이상의 우레아, 티오우레아, 카르바메이트, 또는 설폰일 우레아 결합으로 대체된 연결을 가진 펩티드; 또는 시클릭 펩티드를 가진 것들을 포함한다.

[0339] 표적화 리간드는 특정 수용체를 표적할 수 있는 임의의 리간드일 수 있다. 예로는, 엽산염, GalNAc, 갈락토오스, 만노오스, 만노오스-6P, GalNAc 클러스터, 만노오스 클러스터, 갈락토오스 클러스터와 같은 당의

클러스터, 또는 압타머이다. 클러스터는 당 단위 2개 이상의 조합이다. 표적화 리간드는 또한, 인테그린 수용체 리간드, 케모카인 수용체 리간드, 트랜스페린, 비오틴, 세로토닌 수용체 리간드, PSMA, 엔도텔린, GCPII, 소마토스타틴, LDL 및 HDL 리간드를 포함한다. 리간드는 또한, 압타머와 같은 핵산을 기재로 할 수 있다. 압타머는 비변형될 수 있거나, 또는 본원에서 개시되는 임의의 변형의 조합을 가질 수 있다.

[0340] 엔도솜 방출제로는, 이미다졸, 폴리이미다졸 또는 올리고이미다졸, PEI, 펩티드, 융합성 펩티드, 폴리카르복실레이트, 폴리아양이온, 마스킹된(masked) 올리고 또는 폴리 양이온 또는 음이온, 아세탈, 폴리아세탈, 케탈/폴리케탈, 오르토에스테르, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 중합체, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 덴드리머가 포함된다.

[0341] PK 조절제는 약동학적 조절제를 나타낸다. PK 조절제로는, 친유성제(lipophile), 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등이 포함된다. 예시적인 PK 조절제로는, 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜릭산, 디알킬글리세라이드, 디아실글리세라이드, 인지질, 스펅고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등이 포함되나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 골격에서 복수 개의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 약 5개 염기, 10개 염기, 15개 염기 또는 20개 염기의 올리고뉴클레오타이드와 같은 짧은 올리고뉴클레오타이드는 또한, 본 발명에서 리간드로서(예를 들어, PK 조절 리간드로서) 부합된다.

[0342] 또한, 혈청 구성성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 압타머는 또한, 본 발명에서 PK 조절 리간드로서 부합된다.

[0343] 본 발명에 부합되는 다른 리간드 콘주게이트는, 2004년 8월 10일에 출원된 미국 특허 출원 USSN: 10/916,185호; 2004년 9월 21일에 출원된 USSN: 10/946,873호; 2007년 8월 3일에 출원된 USSN: 10/833,934호; 2005년 4월 27일에 출원된 USSN: 11/115,989호 및 2007년 11월 21일에 출원된 USSN: 11/944,227호에 기술되어 있으며, 이들은 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함되어 있다.

[0344] 2개 이상의 리간드가 존재하는 경우, 리간드는 모두 동일한 특성을 갖거나, 모두 상이한 특성들을 가질 수 있거나, 또는 일부 리간드들은 동일한 특성들을 가지는 한편 다른 것들은 상이한 특성들을 가진다. 예를 들어, 리간드는 표적화 특성을 가지거나, 엔도솜용해성 활성을 가지거나, 또는 PK 조절 특성을 가질 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 리간드들은 모두 상이한 특성들을 가진다.

[0345] 리간드는 3' 말단, 5' 말단, 및/또는 내부 위치와 같은 다양한 위치에서 올리고뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 리간드는 본원에서 기술되는 캐리어와 같은 개체 테터를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 리간드 또는 테터링된 리간드는, 단량체가 성장중인 가닥에 혼입되는 경우, 상기 단량체 상에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 리간드는, "전구체" 단량체가 성장중인 가닥에 혼입된 후에, 상기 "전구체" 단량체로의 결합을 통해 혼입될 수 있다. 예를 들어, 아미노-터미널 테터를 가진(즉, 회합된 리간드를 가지지 않는) 단량체, 예를 들어, TAP-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>는 성장중인 올리고뉴클레오타이드 가닥에 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 혼입시킨 후, 친전자성 기를 가지는 리간드, 예를 들어, 펜타플루오로페닐 에스테르 또는 알데하이드 기는 후속해서, 리간드의 친전자성 기를 전구체 단량체의 테터의 말단 친핵성 기와 결합시킴으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0346] 다른 예에서, 클릭 화학 반응에 참여하는데 적절한 화학적 기를 가지는 단량체, 예를 들어, 아자이드 또는 알카인 터미널 테터/링커가 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 혼입시킨 후, 알카인 또는 아자이드와 같은 상보적인 화학적 기를 가지는 리간드는 알카인 및 아자이드를 함께 결합시킴으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0347] 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우, 리간드는 한쪽 가닥 또는 양쪽 가닥에 부착될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 이중-가닥 iRNA 작용제는 센스 가닥에 콘주게이트된 리간드를 포함한다. 다른 실시형태들에 있어서, 이중-가닥 iRNA 작용제는 안티센스 가닥에 콘주게이트된 리간드를 포함한다.

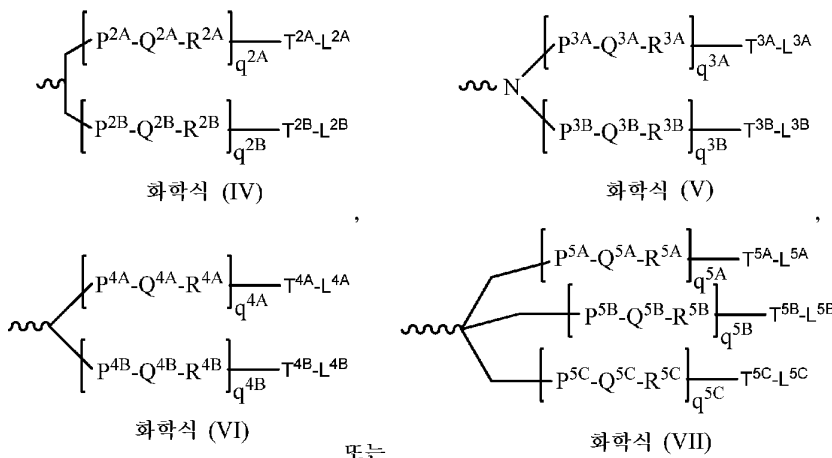
[0348] 일부 실시형태들에 있어서, 리간드는 핵산 분자의 핵염기, 당 모이어티, 또는 뉴클레오시드간 결합에 콘주게이트될 수 있다. 퓨린 핵염기 또는 이의 유도체에의 콘주게이션은 엔도시클릭 원자 및 엑소시클릭 원자를 비롯한 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 퓨린 핵염기의 2-위치, 6-위치, 7-위치, 또는 8-위치는 콘주게이트 모이어티에 부착된다. 피리미딘 핵염기 또는 이의 유도체에의 콘주게이션은 임의의 위치에서 발생할 수도 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 피리미딘 핵염기의 2-위치, 5-위치, 및 6-위치는 콘주게이트 모이어티로 치환될 수 있다. 뉴클레오시드의 당 모이어티에의 콘주게이션은 임의의 탄소 원자에서 발생할 수

있다. 콘쥬게이트 모이어티에 부착될 수 있는 당 모이어티의 예시적인 탄소 원자는 2', 3', 및 5' 탄소 원자를 포함한다. 1' 위치는 또한, 무염기(abasic) 잔기에서와 같이 콘쥬게이트 모이어티에 부착될 수도 있다. 뉴클레오시드간 결합은 또한, 콘쥬게이트 모이어티를 가질 수 있다. 인-함유 결합의 경우(예를 들어, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로아미데이트 등), 콘쥬게이트 모이어티는 인 원자에 직접 부착되거나, 또는 인 원자에 결합된 O, N, 또는 S 원자에 부착될 수 있다. 아민-함유 또는 아마이드-함유 뉴클레오시드간 결합(예를 들어, PNA)의 경우, 콘쥬게이트 모이어티는 아민 또는 아마이드의 질소 원자 또는 인접한 탄소 원자에 부착될 수 있다.

[0349] RNA 간섭 분야에서 임의의 적절한 리간드가 사용될 수 있지만, 리간드는 전형적으로 탄수화물, 예를 들어 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류이다.

[0350] 리간드를 핵산에 콘쥬게이트시키는 링커로는 전술한 것들이 포함된다. 예를 들어, 리간드는, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc (N-아세틸글루코사민) 유도체일 수 있다.

[0351] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 dsRNA는 화학식 (IV) 내지 화학식 (VII) 중 임의의 것에 나타난 구조들을 포함하는 2가 및 3가 분지형 링커에 콘쥬게이트된다:



[0352]

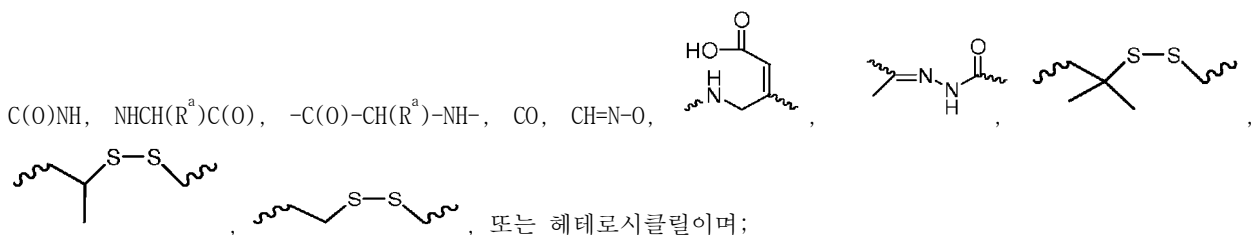
[0353] 상기 식에서,

[0354]  $q^{2A}$ ,  $q^{2B}$ ,  $q^{3A}$ ,  $q^{3B}$ ,  $q^{4A}$ ,  $q^{4B}$ ,  $q^{5A}$ ,  $q^{5B}$  및  $q^{5C}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우 0 내지 20을 나타내고, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며;

[0355]  $P^{2A}$ ,  $P^{2B}$ ,  $P^{3A}$ ,  $P^{3B}$ ,  $P^{4A}$ ,  $P^{4B}$ ,  $P^{5A}$ ,  $P^{5B}$ ,  $P^{5C}$ ,  $T^{2A}$ ,  $T^{2B}$ ,  $T^{3A}$ ,  $T^{3B}$ ,  $T^{4A}$ ,  $T^{4B}$ ,  $T^{5A}$ ,  $T^{5B}$ ,  $T^{5C}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH 또는 CH<sub>2</sub>O이고;

[0356]  $Q^{2A}$ ,  $Q^{2B}$ ,  $Q^{3A}$ ,  $Q^{3B}$ ,  $Q^{4A}$ ,  $Q^{4B}$ ,  $Q^{5A}$ ,  $Q^{5B}$ ,  $Q^{5C}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며;

[0357]  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우 부재이거나, NH, O, S, CH<sub>2</sub>, C(O)O,



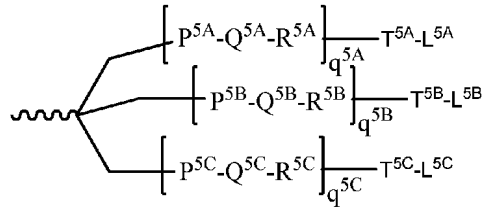
[0358]  $L^{2A}$ ,  $L^{2B}$ ,  $L^{3A}$ ,  $L^{3B}$ ,  $L^{4A}$ ,  $L^{4B}$ ,  $L^{5A}$ ,  $L^{5B}$  및  $L^{5C}$ 는 리간드; 즉, 각각 독립적으로 각각의 경우 단당류(예컨대 GalNAc),



이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류, 또는 다당류를 나타내고;

[0359]  $R^a$ 는 H 또는 아미노산 측쇄이다.

[0360] 3가 콘쥬게이팅 GalNAc 유도체, 예를 들어, 화학식 (VII)의 것은 특히, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제와 함께 사용하기에 특히 유용하다:

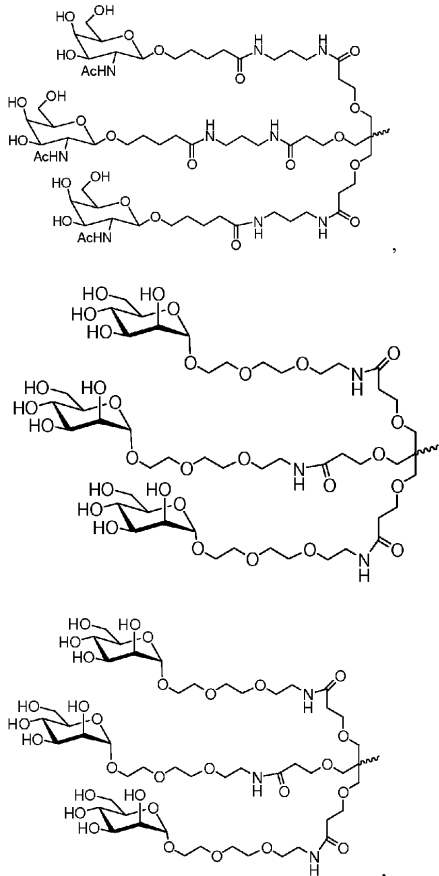


화학식 (VII)

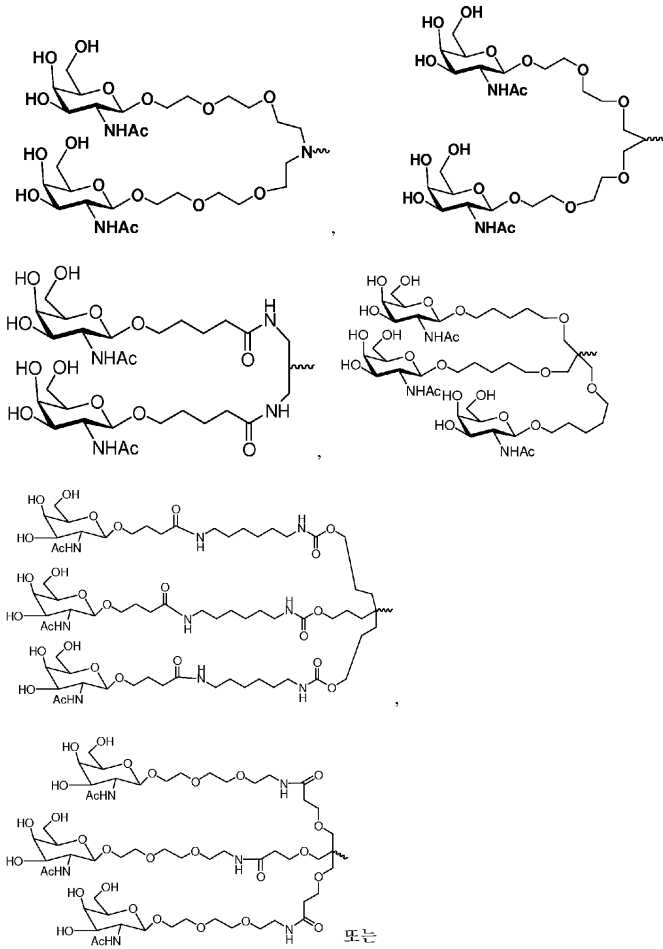
[0361]

[0362] 상기 식에서,

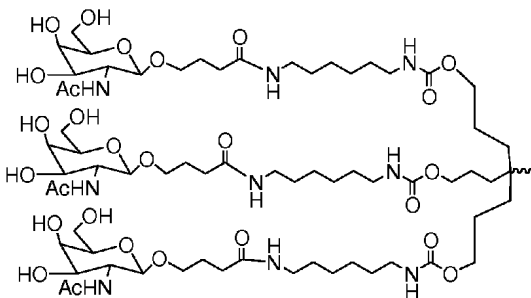
[0363]  $L^{5A}$ ,  $L^{5B}$  및  $L^{5C}$ 는 단당류, 예를 들어, GalNAc 유도체를 나타낸다. GalNAc 유도체를 콘쥬게이트시키는 적절한 2가 및 3가 분지형 링커 기의 예에는 하기의 화합물이 포함되나 이들에 한정되지 않는다:



[0364]



[0365]



[0366]

[0367]

다른 실시형태들에 있어서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 작용제는 AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928 및 AD-60212로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 작용제이다.

[0368]

### III. 본 발명의 iRNA의 전달

[0369]

본 발명의 iRNA 작용제의 세포, 예컨대, 인간 피검자와 같은 피검자(예컨대, 지질 질환, 예를 들어, 고지질혈증이 있는 피검자와 같이 이를 필요로 하는 피검자) 내의 세포로의 전달은 수많은 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들면, 전달은 세포를 본 발명의 iRNA와 시험관 내 또는 생체 내에서 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체 내 전달은 iRNA, 예컨대, dsRNA를 포함하는 조성물을 피검자에게 투여함으로써 직접적으로 수행될 수도 있다. 대안적으로, 생체 내 전달은 iRNA를 인코딩하고 그의 발현을 지시하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 수행될 수 있다. 이러한 대안은 하기에서 더 토의된다.

[0370]

일반적으로, (시험관 내 또는 생체 내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법은 본 발명의 iRNA와의 이용을 위해 적합하게 할 수 있다(예컨대, 본원에서 그 전체가 참조로 포함되어 있는, Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 및 W094/02595 참조). 생체 내 전달을 위해, iRNA 분자를 전달하기 위해 고려하는 인자는 예를 들면, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 방지 및 표적 조직 내에서 전달된 분자의 축적을 포함한다. iRNA의 비-특이적인 효과는 예를 들면, 조직으로의 직접 주사 또는 이식에 의

해 또는 제제를 국소적으로 투여함으로써 국소 투여에 의하여 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 작용제의 국소 농도를 최대화하고, 다르게는 작용제에 의하여 해를 입을 수 있거나 작용제를 분해할 수 있는 전신 조직으로의 작용제의 노출을 제한하며, iRNA 분자의 더 낮은 총 용량이 투여될 수 있도록 한다. 몇몇 연구에 따르면, iRNA가 국소적으로 투여되는 경우 유전자 생성물의 성공적인 녹다운(knockdown)을 보였다. 예를 들면, 시노물구스 원숭이 내에 유리체내 주사(Tolentino, MJ. 등, (2004) *Retina* 24:132-138) 및 마우스 내의 망막하 주사(Reich, SJ. 등, (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)에 의한 VEGF dsRNA의 안구 내 전달은 양쪽 모두 연령-관련 황반 변성의 실험적 모델에서 신혈관신생을 방지하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스들 내로 dsRNA의 직접적인 종양 내 주사는 종양 부피를 감소시키고(Pille, J. 등(2005) *Mol. Ther.*11:267-274), 종양 보유 마우스들의 생존을 연장시킬 수 있다(Kim, WJ. 등, (2006) *Mol. Ther.*14:343-350; Li, S. 등, (2007) *Mol. Ther.*15:515-523). RNA 간섭은 직접 주사에 의하여 CNS에(Dorn, G. 등, (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH. 등, (2005) *Gene Ther.*12:59-66; Makimura, H. 등(2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., 등, (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., 등 (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*101:17270-17275; Akaneya, Y., 등 (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) 그리고 비강 내 투여에 의하여 허파에(Howard, KA. 등, (2006) *Mol. Ther.*14:476-484; Zhang, X. 등, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V. 등, (2005) *Nat. Med.*11:50-55) 국소 전달이 성공하는 것도 보였다. 질병의 치료를 위해 iRNA를 전신으로 투여하기 위하여, RNA가 변형되거나 약물 전달 시스템을 이용하여 대안적으로 전달될 수 있으며; 양쪽 방법은 생체 내 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의하여 dsRNA의 급속한 분해를 방지하는 작용을 한다. RNA 또는 약학적 담체의 변형으로 iRNA 조성물이 표적 조직으로 표적되도록 할 수도 있으며, 바람직하지 않은 비표적 효과를 회피할 수 있다. iRNA 분자는 콜레스테롤과 같은 친지방성기로의 화학적 콘쥬게이션에 의하여 변형되어 세포 흡수를 향상시키고 분해를 방지할 수 있다. 예를 들면, 친지방성 콜레스테롤 모이어티에 콘쥬게이트된 ApoB에 대하여 지시된 iRNA는 마우스들에게 전신으로 주사되어 간 및 공장 내에서 apoB mRNA의 녹다운을 일어나게 하였다(Soutschek, J. 등, (2004) *Nature* 432:173-178). iRNA의 압타머로의 콘쥬게이션은 전립선암의 마우스 모델 내에서 종양 성장을 억제하고 종양 퇴화를 조정하는 것이 밝혀졌다(McNamara, JO. 등, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). 대안적인 일 실시형태에 있어서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양으로 대전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음으로 대전됨)의 결합을 용이하게 하고, 음으로 대전된 세포막에서의 상호작용을 향상시켜 세포에 의하여 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게도 한다. 양이온 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나 유도되어 iRNA를 둘러싸는 소낭 또는 미셀을 형성할 수 있다(예컨대, Kim SH. 등, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116 참조). 소낭 또는 미셀의 형성은 iRNA가 전신으로 투여되는 경우 iRNA의 분해를 더 방지한다. 양이온성 iRNA 복합체를 제조하고 투여하는 방법은 충분히 당업자의 능력 내에 있다(예컨대, 그 전체가 본원에서 참조로 포함되어 있는 Sorensen, DR., 등 (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN. 등, (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS 등, (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비-한정 예는 DOTAP(Sorensen, DR., 등 (2003), 상기; Verma, UN. 등, (2003), 상기), 올리고펙타민, "고체 핵산 지질 입자"(Zimmermann, TS. 등, (2006) *Nature* 441:111-114), 카르디올리핀(Chien, PY. 등, (2005) *Cancer Gene Ther.*12:321-328; Pal, A. 등, (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), 폴리에틸렌이민(Bonnet ME. 등, (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), Arg-Gly-Asp (RGD) 펩티드(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487), 및 폴리아미도아민(Tomalia, DA. 등, (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H. 등, (1999) *Pharm. Res.*16:1799-1804)을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, iRNA는 전신 투여를 위해 시클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 시클로덱스트린의 투여 방법 및 약학적 조성물은 그 전체가 본원에 참조로 포함되어 있는, 미국 특허 번호 7,427,605호에서 찾을 수 있다.

[0371] A. 본 발명의 벡터 인코딩된 iRNA

[0372] PCSK9 유전자를 표적하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예컨대, Couture, A. 등, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., 등, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22113호, Conrad, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22114호, 및 Conrad, 미국 특허 번호 6,054,299호 참조). 발현은 이용된 특이적인 컨스트럭트(construct) 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(수시간 내지 수주) 또는 지속적(수주 내지 수개월 이상)일 수 있다. 이러한 이식 유전자는 통합 또는 비-통합 벡터일 수 있는 선형 컨스트럭트, 원형 플라스미드, 또는 바이러스성 벡터로 도입될 수 있다. 이식 유전자는 염색체외 플라스미드로서 유전될 수 있도록 구성될 수도 있다(Gassmann 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

[0373] iRNA의 개별 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 개별 가닥들이 발현되

어 예를 들면, dsRNA를 발생시킬 경우, 2개의 개별 발현 벡터는 표적 세포로 (예컨대, 전달감염(transfection) 또는 감염에 의하여) 공-도입(co-introduced)될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각 개별 가닥은 둘 모두가 동일한 발현 플라스미드 상에 위치되어 있는 프로모터들에 의하여 전사될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의하여 합쳐진 역반복(inverted repeat) 폴리뉴클레오티드로 발현되어 dsRNA는 줄기 및 루프 구조를 갖는다.

[0374] iRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스성 벡터이다. 진핵 세포와 양립하는 발현 벡터, 바람직하게는 척추동물 세포와 양립하는 발현 벡터는 본원에 기술된 바와 같이 iRNA의 발현을 위한 재조합 컨스트럭트를 생성하는데 이용될 수 있다. 진핵 세포 발현 벡터는 업계에 주지되어 있으며 수많은 상업적 원천으로부터 이용 가능하다. 통상적으로, 원하는 핵산 세그먼트의 삽입을 위한 간편한 제한 부위를 포함하는 그러한 벡터가 제공된다. iRNA 발현 벡터의 전달은 정맥 내 또는 근육 내 투여에 의하거나, 환자로부터 빼낸 표적 세포에 투여하고 이후 환자에 재도입하거나 소기의 표적 세포로 도입하도록 하는 기타 수단에 의해서와 같이 전신적일 수 있다.

[0375] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예컨대, 올리고펙타민) 또는 비-양이온성 지질계 담체(예컨대, Transit-TKO<sup>TM</sup>)와의 복합체로서 표적 세포에 전달감염될 수 있다. 일 주일 이상의 기간에 걸쳐 표적 RNA의 상이한 영역을 표적하는 iRNA-매개 녹다운에 대한 복수의 지질 전달감염도 본 발명에 의하여 고려된다. 숙주 세포로 벡터를 성공적으로 도입하는 것은 다양한 알려진 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 일시 전달감염은 녹색 형광 단백질(GFP)과 같은 형광 마커와 같은 리포터로 표시될 수 있다. 생체 외에서 세포의 안정된 전달감염은 하이그로마이신 B 내성과 같이, 특정 환경 요인(예컨대, 항생제 및 약물)에 내성을 갖는 전달감염된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 확보할 수 있다.

[0376] 본원에 기술된 방법 및 조성물을 이용하여 활용될 수 있는 바이러스성 벡터 시스템은 (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 렌티바이러스성 벡터, 물론이 무린 백혈병 바이러스 등을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노-연관 바이러스 벡터; (d) 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코르나바이러스 벡터; (i) 오르토폭스(orthopox)와 같은 수두 바이러스 벡터, 예컨대, 우두 바이러스 벡터 또는 조류두, 예컨대, 카나리아 수두 또는 계두; 및 (j) 헬퍼(helper)-종속 또는 무력화(gut less) 아데노바이러스를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 복제-결합 바이러스도 유리할 수 있다. 상이한 벡터가 세포 계층으로 혼입되거나 혼입되지 않을 수 있다. 컨스트럭트는 원한다면, 전달감염용 바이러스성 서열들을 포함할 수 있다. 대안적으로, 컨스트럭트는 에피솜의 복제가 가능한 벡터, 예컨대, EPV 및 EBV 벡터로 혼입될 수 있다. iRNA의 재조합 발현용 컨스트럭트는 일반적으로 표적 세포 내에서 iRNA의 발현을 확보하는데 조절 요소들, 예컨대, 프로모터, 인핸서 등을 필요로 할 것이다. 벡터 및 컨스트럭트에 대하여 고려되는 기타 양태는 하기에 더 기술된다.

[0377] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 소기의 표적 세포 또는 조직 내에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 요소들(프로모터, 인핸서 등)을 포함할 것이다. 조절 요소들을 선택하여 구성적 또는 조절된/유도성 발현을 제공할 수 있다.

[0378] iRNA의 발현은 예를 들면, 특정한 생리학적 조절제, 예컨대, 순환하는 포도당 수준 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써 정확히 조절될 수 있다(Docherty 등, 1994, FASEB J. 8:20-24). 세포 내 또는 포유류 내에서 dsRNA 발현의 조절에 적당한 그러한 유도성 발현 시스템은 예를 들면, 엑디손, 에스트로젠, 프로그스테론, 테트라시클린, 이합체화의 화학적 유도체 및 이소프로필-베타-D1-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당업자는 iRNA 이식 유전자의 의도된 이용을 기초로 하여 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있게 된다.

[0379] iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들을 포함하는 바이러스성 벡터를 이용할 수 있다. 예를 들면, 레트로바이러스성 벡터를 이용할 수 있다(Miller 등, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993) 참조). 이러한 레트로바이러스성 벡터는 바이러스성 게놈의 올바른 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 구성요소들을 포함한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들은 환자에로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝된다. 레트로바이러스성 벡터에 대한 더 상세한 사항은 예를 들면, 줄기 세포를 화학요법에 더 내성이 있게 하기 위하여 조절 줄기 세포로 *mdr1* 유전자를 전달하는 레트로바이러스성 벡터의 사용을 기술하는 Boesen 등, *Biotherapy* 6:291-302 (1994)에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서 레트로바이러스성 벡터의 사용을 예시하는 기타 참조문헌은 다음과 같다: Clowes 등, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem 등, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); 및 Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). 사용이 고려되는 렌티바이러스성 벡터는 예를 들면, 본원에 참조로 포함된 미국 특허

번호 6,143,520호; 5,665,557호; 및 5,981,276호에 기술된 HIV계 벡터를 포함한다.

- [0380] 아데노바이러스는 본 발명의 iRNA의 전달에 사용이 고려되기도 한다. 아데노바이러스는 예컨대, 유전자를 호흡성 상피(respiratory epithelia)에 전달하기에 특히 매력적인 운반체이다. 아데노바이러스는 호흡성 상피를 자연적으로 감염시키는데, 여기서 아데노바이러스는 가벼운 질병을 유발한다. 아데노바이러스에 전달 시스템에 대한 기타 표적은 간, 중추 신경계, 내피 세포 및 근육이다. 아데노바이러스는 비분할 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖는다. Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)은 아데노바이러스에 유전자 요법의 리뷰를 제시한다. Bout 등, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)은 레서스 원숭이의 호흡성 상피에 유전자를 전달하는 아데노바이러스 벡터의 사용을 보여주었다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 사용의 다른 경우는 Rosenfeld 등, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld 등, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli 등, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); PCT 출원 공개번호 WO94/12649; 및 Wang 등, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)에서 찾을 수 있다. 본 발명에 특징된 iRNA를 발현하기 위한 적당한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 Xia H 등 (2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010에 기술되어 있다.
- [0381] 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터는 본 발명의 iRNA를 전달하는데 이용될 수도 있다(Walsh 등, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); 미국 특허 번호 제5,436,146호). 일 실시형태에 있어서, iRNA는 예를 들면, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터 유래한 2개의 분리된 상보적인 단일-가닥 RNA 분자로 발현될 수 있다. 본 발명에서 특징된 dsRNA를 발현하는데 적당한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는, Samulski R 등 (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J 등 (1996), *J. Virol.* 70: 520-532; Samulski R 등 (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; 미국 특허 번호 5,252,479호; 미국 특허 번호 5,139,941호; 국제 특허 출원 번호 WO 94/13788호; 및 국제 특허 출원 번호 WO 93/24641호에 기술되어 있다.
- [0382] 본 발명의 iRNA 전달에 적당한 다른 바이러스성 벡터는 우두 바이러스와 같은 수두 바이러스, 예를 들면, 변형된 바이러스 앙카라(MVA) 또는 NYVAC와 같은 약독화된 우두, 계두 또는 카나리아 수두와 같은 조류두이다.
- [0383] 바이러스성 벡터의 친화성(tropism)은 벡터를 다른 바이러스로부터 유래한 외피 단백질(envelope protein) 또는 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나 적절히, 상이한 바이러스성 캡시드 단백질(viral capsid protein)을 치환함으로써 변형될 수 있다. 예를 들면, 렌티바이러스성 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라 등으로부터 유래한 표면 단백질로 슈도타이핑될 수 있다. AAV 벡터는 벡터를 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 조작(engineering)함으로써 상이한 세포를 표적하도록 할 수 있으며; 예컨대, 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는 Rabinowitz J E 등. (2002), *J Virol* 76:791-801을 참조한다.
- [0384] 벡터의 약학적 제제는 허용 가능한 희석제 내에서 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 운반체가 심어져 있는 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 완전한 유전자 전달 벡터가 재조합 세포, 예컨대, 레트로바이러스성 벡터로부터 손상되지 않고 생성될 수 있는 경우에, 약학적 제제는 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포들을 포함할 수 있다.
- [0385] **V. 본 발명의 약학적 조성물**
- [0386] 본 발명은 본 발명의 iRNA를 포함하는 약학적 조성물 및 제형도 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기술된 바와 같은 iRNA 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. iRNA를 포함하는 약학적 조성물은 PCSK9 유전자의 발현 또는 활성화와 연관된 질병 또는 질환, 예컨대, 지질 질환을 치료하는데 유용하다. 그러한 약학적 조성물은 전달의 방식에 기초하여 제형화된다. 일례는 비경구 전달을 통한, 예컨대, 정맥 내(IV) 전달에 의한 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 다른 예는 예컨대, 연속 펌프 주입에 의한 것과 같이, 뇌로의 주입에 의한 뇌실질로의 직접 전달을 위해 제형화되는 조성물이다.
- [0387] 본 발명의 RNAi 작용제를 포함하는 약학적 조성물은 예를 들어, 완충제가 있거나 그것이 없는 용액, 또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물일 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어, 수성 또는 결정질 조성물, 리포솜 제형, 미셀 제형, 에멀전 및 유전자 요법 벡터를 포함한다.
- [0388] 본 발명의 방법에서, RNAi 작용제는 용액 중에서 투여될 수 있다. 유리 RNAi 작용제는 비완충 용액 중에서, 예를 들어, 염수 중에서 또는 수 중에서 투여될 수 있다. 대안적으로, 유리 siRNA는 또한 적절한 완충 용액 중에서 투여될 수 있다. 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염 또는 그들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. RNAi 작용제



를 함유하는 완충 용액의 pH 및 오스몰농도는 그것이 피검자로의 투여에 적절하도록 조정될 수 있다.

[0389] 일부 실시형태들에 있어서, 완충 용액은 오스몰농도가 요망되는 값으로, 예를 들어, 인간 혈장의 생리적 값으로 유지되도록, 용액의 오스몰농도를 조절하기 위한 작용제를 더 포함한다. 오스몰농도를 조절하기 위하여 완충 용액에 첨가될 수 있는 용질은 단백질, 펩티드, 아미노산, 비-대사된 중합체, 비타민, 이온, 당, 대사물질, 유기산, 지질 또는 염을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태들에 있어서, 용액의 오스몰농도를 조절하기 위한 작용제는 염이다. 특정 실시형태들에 있어서, 용액의 오스몰농도를 조절하기 위한 작용제는 염화나트륨 또는 염화칼륨이다.

[0390] 본 발명의 약학적 조성물은 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는데 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적당한 용량은 일당 수여자의 체중 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위에 있으며, 일반적으로 일당 체중 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위에 있을 것이다. 예를 들면, dsRNA는 단일 용량당 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 또는 약 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0391] 예를 들면, RNAi 작용제, 예를 들어, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0392] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, dsRNA는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 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 25 내지 약 30 mg/kg, 약 30 내지 약 30 mg/kg, 약 35 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0393] 예를 들면, RNAi 작용제, 예를 들어, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2,

4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0394] 다른 실시형태에 있어서, RNAi 작용제, 예를 들어, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0395] 예를 들면, 피검자는 iRNA의 치료량, 예컨대 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 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/kg를 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0396] 약학적 조성물은 매일 1회 투여될 수 있거나 iRNA는 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3 또는 그 이상의 하루 용량으로 또는 심지어 연속 주입 또는 방출 제어 제형(controlled release formulation)을 통한 전달을 이용하여 투여될 수 있다. 그러한 경우, 각각의 하루-용량에 포함된 iRNA는 총 일간 투여량을 달성하기 위하여 이에 상응하게 더 적어야 한다. 투여량 단위는 예컨대, 며칠간의 기간에 걸쳐 iRNA의 지속 방출을 제공하는 종래 지속 방출 제형을 이용하여 며칠간에 걸쳐서 전달되기 위해 배합될 수도 있다. 지속 방출 제형은 업계에 주지되어 있으며, 본 발명의 작용제와 함께 이용될 수 있는 바와 같이, 특정 부위에서 작용제의 전달을 위해 특히 유용하다. 이 실시형태에 있어서, 투여량 단위는 일간 용량의 상응하는 배수를 포함한다.

[0397] 다른 실시형태들에 있어서, 단일 용량의 약학적 조성물은 장기적으로 지속하여, 이후 용량은 3, 4 또는 5일 간격 이하, 또는 1, 2, 3 또는 4주 간격 이하로 투여된다. 본 발명의 일부 실시형태들에 있어서, 단일 용량의 본 발명의 약학적 조성물은 주 1회 투여된다. 본 발명의 다른 실시형태들에 있어서, 단일 용량의 본 발명의 약학적 조성물은 2개월마다 투여된다.



- [0398] 당업자는 질병 또는 질환의 중증도, 이전 치료, 피검자의 일반 건강 및/또는 연령 및 기타 현재 질병을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는 특정 인자는 피검자를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 타이밍(timing)에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 것이다. 또한, 피검자를 치료적 유효량의 조성물로 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 포함되는 개별 iRNA들에 대한 효과적인 투여량 및 생체 내 반감기의 측정은 본원의 어디에선가 기술된 바와 같이, 종래 방법론을 이용하거나 적절한 동물 모델을 이용한 생체 내 시험을 기초로 하여 이루어질 수 있다.
- [0399] 마우스 유전학의 진보로 인하여 PCSK9의 발현 감소로 이득을 보는 출혈 질환과 같이, 다양한 인간 질병의 연구에 대한 수많은 마우스 모델들을 생성하였다. 그러한 모델은 치료적 유효 용량의 결정뿐만 아니라 iRNA의 생체 내 시험을 위해 이용될 수 있다. 적당한 마우스 모델은 업계에 알려져 있으며 예를 들면, 인간 PCSK9를 발현하는 이식 유전자를 함유하는 마우스를 포함한다.
- [0400] 본 발명의 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료를 요하는지 여부 및 치료될 부위에 따라 수많은 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 (예컨대, 경피 패치에 의한) 국소, 폐, 예컨대, 분무기에 의하는 것을 비롯하여 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의하고; 기관삽관, 비강 내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복막 내 또는 근육 내 주사 또는 주입; 피하, 예컨대, 이식된 장치를 통한; 또는 두개 내, 예컨대, 뇌실질 내, 척수강 내 또는 뇌실 내 투여를 포함한다.
- [0401] iRNA는 간(예컨대, 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적하는 방식으로 전달될 수 있다.
- [0402] 국소 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래 약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스(oily bases), 증점제 등은 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다. 적당한 국소 제형으로는 본 발명에서 특징된 iRNA가 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 같은 국소 전달 작용제와 혼합되어 있는 것들을 포함한다. 적당한 지질 및 리포솜으로는 중성(예컨대, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예컨대, 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)이 포함된다. 본 발명에서 특징된 iRNA는 리포솜 내에서 캡슐화될 수 있거나 거기에, 특히 양이온성 리포솜에 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질에 복합될 수 있다. 적당한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세틸 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C<sub>1-20</sub> 알킬 에스테르(예컨대, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.
- [0403] A. 막 분자 어셈블리를 포함하는 iRNA 제형
- [0404] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 iRNA는 막 분자 어셈블리, 예컨대, 리포솜 또는 미셀 내에서 전달을 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용된 "리포솜"이라는 용어는 적어도 하나의 이중층, 예컨대, 하나의 이중층 또는 복수개의 이중층내에서 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포솜은 친지방성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 갖는 단일층상 또는 다중층상 소낭을 포함한다. 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 친지방성 물질은 비록 일부 예들에서는 포함할 수 있어도, 통상적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로서의 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포솜막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜 이중층이 세포막의 이중층과 융합한다. 리포솜 및 세포의 융합이 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물이 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고 RNAi를 매개할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 리포솜도 특이적으로 표적되어, 예컨대, iRNA를 특정 세포 유형으로 지시한다.
- [0405] RNAi 작용제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의하여 제조될 수 있다. 일례에서, 리포솜의 지질 구성성분은 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세제에 용해된다. 예를 들면, 지질 구성성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 콘쥬게이트일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제는 콜산염, CHAPS, 옥틸글루코시드, 테옥시콜산염 및 라우로일 사르코신을 포함한다. 이후 RNAi 작용제 제제는 지질 구성성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질상의 양이온기는 RNA 작용제와 상호작용하고 RNAi 작용제 주위에서 응축하여 리포솜을 형성한다. 응축 이후에는, 세제는 예컨대, 투석에 의하여 제거되어 RNAi 작용제

의 리포솜 제제를 산출한다.

- [0406] 필요하면, 응축을 보조하는 담체 화합물은 응축 반응 동안에 예컨대, 조절된 첨가에 의하여 첨가될 수 있다. 예를 들면, 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예컨대, 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH는 조절되어 응축을 유리하게도 할 수 있다.
- [0407] 전달 운반체의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오타이드/양이온 지질 복합체를 포함하는 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 운반체를 생성하는 방법은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 WO 96/37194호에 더 기술되어 있다. 리포솜 형성은 Felgner, P. L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; 미국 특허 번호 제4,897,355호; 미국 특허 번호 제5,171,678호; Bangham, 등 *M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, 등 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, 등 *Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; 및 Fukunaga, 등 *Endocrinol.* 115:757, 1984에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수도 있다. 전달 운반체로서 이용되는데 적당한 크기의 지질 응집체를 제조하는 흔히 이용되는 기법은 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출(freeze-thaw plus extrusion)을 포함한다(예컨대, Mayer 등, *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986 참조). 일관되게 작고(50 내지 200 nm) 및 상대적으로 균일한 응집체를 원하는 경우 미세유동화를 이용할 수 있다(Mayhew 등, *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). 이러한 방법은 RNAi 작용제 제제를 리포솜으로 패키징하도록 용이하게 개조된다.
- [0408] 리포솜은 2개의 광범위한 종류에 속한다. 양이온성 리포솜은 음으로 대전된 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성하는 양으로 대전된 리포솜이다. 양으로 대전된 핵산/리포솜 복합체는 음으로 대전된 세포 표면과 결합하고 엔도솜에 내재된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인하여, 리포솜은 파열되어 그 내용물을 세포 세포질로 방출한다(Wang 등, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).
- [0409] pH-민감성 또는 음으로 대전된 리포솜은 핵산과 복합하기 보다는 핵산을 트래핑한다. 핵산 및 지질이 유사하게 대전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산이 이러한 리포솜의 수성 내부 내에서 트래핑된다. pH-민감성 리포솜은 배양되는 세포 단일층들로 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현은 표적 세포에서 검출되었다(Zhou 등, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).
- [0410] 리포솜 조성물의 하나의 중요한 유형은 천연-유래 포스파티딜콜린이 아닌 인지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들면, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면에, 음이온성 융합성 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 다른 유형의 리포솜 조성물은 예를 들면, 대두 PC 및 계란 PC와 같이 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.
- [0411] 시험관 내 및 생체 내에서 세포로 리포솜을 도입하는 다른 방법의 예는 미국 특허 번호 5,283,185호; 미국 특허 번호 5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; 및 Strauss, *EMBO J.* 11:417, 1992를 포함한다.
- [0412] 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템도 피부로의 약물의 전달에 있어서 그 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 이용하여 마우스 피부의 진피로 시클로스포린-A를 전달하였다. 결과에 따르면 그러한 비이온성 리포솜 시스템은 시클로스포린-A의 피부의 상이한 층들로의 침착을 촉진시키는데 효과적이었다(Hu 등, *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).
- [0413] 리포솜은 "입체적으로 안정화된" 리포솜도 포함하는데, 본원에 사용된 이 용어는 하나 이상의 특수화된 지질이 리포솜으로 혼입되는 경우, 그러한 특수화된 지질이 부족한 리포솜과 비교하여 순환 수명을 향상시키는 결과를 갖는 하나 이상의 특수화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예로는 리포솜의 소낭-형성 지질 부분(A)의 일부가 모노시알로강글리오시드  $G_{M1}$  등과 같은 하나 이상의 글리코지질을 포함하거나 (B)가 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화되는 것들이다. 어느 특정한 이론에 구속되려 하지 않으면서, 적어도 강글리오시드, 스펅고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하

는 입체적으로 안정화된 리포솜에 대하여, 이러한 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 감소된 흡수로부터 유래한다고 업계에서 간주된다(Allen 등, FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu 등, Cancer Research, 1993, 53, 3765).

- [0414] 하나 이상의 글리코지질을 포함하는 다양한 리포솜이 업계에 알려져 있다. Papahadjopoulos 등(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)은 모노시알로강글리오시드  $G_{M1}$ , 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜리노시톨이 리포솜의 혈액 반감기를 향상시키는 능력을 보고하였다. 이러한 발견은 Gabizon 등(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)에 의하여 상세히 설명되었다. 양쪽 모두가 Allen 등에 속하는 미국 특허 번호 4,837,028호 및 국제 특허 출원 번호 WO 88/04924호는 스펡고미엘린을 포함하는 리포솜(1) 및 강글리오시드  $G_{M1}$  또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포솜(2)을 개시한다. 미국 특허 번호 5,543,152 호 (Webb 등)는 스펡고미엘린을 포함하는 리포솜을 개시한다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜은 국제 특허 출원 번호 WO 97/13499 호(Lim 등)에 개시되어 있다.
- [0415] 일 실시형태에 있어서, 양이온성 리포솜이 이용된다. 양이온성 리포솜은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 갖는다. 비-양이온성 리포솜은 비록 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도 생체 내에서 대식세포들에 의하여 취해지고, RNAi 작용제를 대식세포들로 전달하기 위해 이용될 수 있다.
- [0416] 리포솜의 다른 이점은 다음을 포함한다; 천연 인지질로부터 얻은 리포솜은 생물학적 적합성 및 생물분해성이 있고; 리포솜은 광범위한 물 및 지질 용해성 약물이 혼입될 수 있고; 리포솜은 그 내부 격실에 있는 캡슐화된 RNAi 작용제를 물질 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포솜 제형의 제제에 있어서 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 부피이다.
- [0417] 양으로 대전된 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA A)를 이용하여 핵산과 자발적으로 상호작용하는 작은 리포솜을 형성하여 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 대전된 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성하여, RNAi 작용제의 전달이 이루어질 수 있다(예컨대, Felgner, P. L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417, 1987 및 DOTMA의 설명 및 DNA와의 그 용도에 대한 미국 특허 번호 4,897,355호 참조).
- [0418] DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)을 인지질과 병용하여 DNA-복합 소낭을 형성할 수 있다. Lipofectin<sup>TM</sup>(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 고도의 음이온성 핵산을 음으로 대전된 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하는 양으로 대전된 DOTMA 리포솜을 포함하는 살아있는 조직 배양 세포로 전달하여 복합체를 형성하는데 효과적인 작용제이다. 충분히 양으로 대전된 리포솜을 이용하는 경우, 이로 인해 생성된 복합체 상의 순전하 또한 양이다. 이런 식으로 제조된 양으로 대전된 복합체는 음으로 대전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고, 원형질막과 융합하며, 기능적 핵산을 예를 들면, 조직 배양 세포로 효율적으로 전달한다. 다른 상업적으로 허용 가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레오일 모이어티들이 에테르 연결보다는 에스테르에 의하여 연결된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.
- [0419] 다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들면, 두가지 유형의 지질 중 하나에 콘쥬게이트되고 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(Transfectam<sup>TM</sup>, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함하는 카르복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티들에 콘쥬게이션된 것들을 포함한다(예컨대, 미국 특허 번호 5,171,678호 참조).
- [0420] 다른 양이온성 지질 콘쥬게이트는 DOPE와 조합되어 리포솜으로 제형화되는 콜레스테롤("DC-Chol")과 지질의 유도체화를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.*179:280, 1991 참조). 폴리리신을 DOPE에 콘쥬게이트하여 제조되는 지질폴리리신(lipopolylysine)은 혈청의 존재하에 전달감염에 대하여 유효한 것으로 보고되었다(Zhou, X. 등, *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). 특정 세포주에 대하여, 콘쥬게이트된 양이온성 지질을 포함하는 이러한 리포솜은 DOTMA-함유 조성물보다 더 낮은 독성을 보이며 더 효율적인 전달감염을 제공하는 것으로 전해진다. 기타 상업적으로 이용 가능한 양이온성 지질 생성물은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.
- [0421] 리포솜 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포솜은 기타 제형보다 더 몇몇 장점을 제시한다. 그러한 장점은



투여된 약물의 높은 전신 흡수에 관한 감소된 부작용, 소기의 표적에서 투여된 약물의 증가된 축적 및 피부로 RNAi 작용제를 투여할 수 있는 능력을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 리포솜은 RNAi 작용제를 상피 세포로 전달하는데 이용되며, 또한, RNAi 작용제의 피부 조직, 예컨대, 피부로의 투과를 향상시키기 위해서 이용된다. 예를 들면, 리포솜은 국소적으로 도포될 수 있다. 리포솜으로 제형화되는 약물의 피부로의 국소 전달은 문서화되었다(예컨대, Weiner 등, *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2, 405-410 및 du Plessis 등, *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. 등 *Gene* 56:267-276, 1987; Nicolau, C. 등 *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987 참조).

[0422] 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템도 피부로의 약물의 전달에 있어서 그 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 이용하여 마우스 피부의 표피로 약물을 전달하였다. RNAi 작용제와의 그러한 제형은 피부 질환을 치료하는데 유용하다.

[0423] iRNA를 포함하는 리포솜은 고도로 변형가능하게 할 수 있다. 그러한 변형가능함은 리포솜이 리포솜의 평균 반경보다 더 작은 기공을 통과하도록 할 수 있다. 예를 들면, 트랜스퍼솜은 변형가능한 리포솜의 일 유형이다. 트랜스퍼솜은 표면단 활성화제, 통상적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. RNAi 작용제를 포함하는 트랜스퍼솜은 예를 들면, RNAi 작용제를 피부 내에서 케라틴 생성 세포로 전달하기 위하여 감염에 의하여 피하적으로 전달될 수 있다. 무손상 포유류의 피부를 가로지르기 위하여, 지질 소낭은 적당한 경피 구배의 영향 하에서 각각의 직경이 50 nm 미만인 일련의 미세 기공들을 통과하여야 한다. 또한, 지질 특성으로 인하여, 이러한 트랜스퍼솜은 자가-최적화하고(예컨대, 피부 내의 기공의 형상에 적응됨), 자가-복구할 수 있으며, 종종 단편화하지 않고 그 표적에 도달하며 자주 자가-로딩(loading)할 수 있다.

[0424] 본 발명에 부합하는 기타 제형은 2008년 1월 2일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/018,616호; 2008년 1월 2일에 출원된 61/018,611호; 2008년 3월 26일에 출원된 61/039,748호; 2008년 4월 22일에 출원된 61/047,087호 및 2008년 5월 8일에 출원된 61/051,528호에 기술되어 있다. 2007년 10월 3일에 출원된 PCT 출원 번호 PCT/US2007/080331호도 본 발명에 부합하는 제형을 기술한다.

[0425] 트랜스퍼솜은 또 다른 유형의 리포솜이며, 약물 전달 운반체에 대한 매력적인 후보인 고도로 변형가능한 지질 응집체이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형가능하여 소적보다 더 작은 기공을 용이하게 침투할 수 있는 지질 소적으로 기술될 수 있다. 트랜스퍼솜은 이들이 이용되는 환경에 적응될 수 있으며, 예컨대, 이들은 자가-최적화하고(피부 내의 기공의 형상에 적응됨), 자가-복구하며, 종종 단편화하지 않고 그 표적에 도달하며 자주 자가-로딩한다. 트랜스퍼솜을 제작하기 위하여, 표면단-활성화제, 통상적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 피부에 혈청 알부민을 전달하는데 이용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 포함하는 용액의 피하 주사만큼 유효하다고 밝혀져 있다.

[0426] 계면활성제는 (마이크로에멀전을 포함하는) 에멀전 및 리포솜과 같은 제형에서 광범위한 응용이 있다. 천연 및 합성인 많은 상이한 유형의 계면활성제의 특성을 분류하고 등급화하는 가장 흔한 방법은 친수성/친지방성 균형(HLB)의 이용에 의한 것이다. ("머리"로도 알려진) 친수성기의 특성은 제형에서 이용되는 상이한 계면활성제를 범주로 나누는 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285에서).

[0427] 계면활성제 분자가 이온화되지 않으면, 이는 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 및 화장품 제품에서 광범위한 응용이 있으며 넓은 범위의 pH 값에 걸쳐 사용할 수 있다. 일반적으로, 그 HLB 값은 그 구조에 따라 2 내지 약 18에 이른다. 비이온성 계면활성제는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 및 에톡실화된 에스테르와 같은 비이온성 에스테르를 포함한다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화된 알코올 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르도 이 분류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 클래스의 가장 인기있는 요소이다.

[0428] 만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 음전하를 보유한다면, 계면활성제는 비이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 비누와 같은 카복실레이트, 아실 락타이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 에톡실화 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트와 같은 설포네이트, 아실 이

세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 클래스의 가장 중요한 요소는 알킬 설페이트 및 비누이다.

- [0429] 만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 양전하를 보유한다면, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 염 및 에톡실화 아민을 포함한다. 4급 암모늄 염은 이 클래스의 가장 많이 이용되는 요소이다.
- [0430] 만약 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 보유하는 능력을 갖는다면, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.
- [0431] 계면활성제를 약물 제품, 제형 및 에멀전에 이용하는 것을 검토하였다(Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285에서).
- [0432] 본 발명의 방법에 이용되는 iRNA는 미셀 제형으로 제공될 수도 있다. "미셀"은 분자의 모든 소수성 부분들이 안으로 향하게 되어, 친수성 부분들이 주위의 수상과 접촉하도록, 양친매성 분자들이 구형 구조로 배열되어 있는 특정 유형의 분자 어셈블리로서 본원에 정의되어 있다. 환경이 소수성이면 반대 배열이 존재한다.
- [0433] 경피막을 통한 전달에 적당한 혼합된 미셀 제형은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C<sub>8</sub> 내지 C<sub>22</sub> 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물은 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올리에이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 멘톨, 트리히드록시옥소 콜라닐 글리신 및 그 약학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그 유사체, 케노데옥시콜산염, 데옥시콜산염, 및 그 혼합물을 포함한다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 이의 첨가 이후에 첨가될 수 있다. 혼합된 미셀은 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위하여 실질적으로 임의의 성분과 혼합하지만 격렬한 혼합으로 형성될 것이다.
- [0434] 하나의 방법에 있어서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물이 제조된다. 이후 제1 미셀 조성물은 적어도 3개의 미셀 형성 혼합물과 혼합되어 혼합된 미셀 조성물을 형성한다. 다른 방법에 있어서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물들 중 적어도 하나를 혼합한 이후, 나머지 미셀 형성 화합물들을 격렬히 혼합하면서 첨가함으로써 제조된다.
- [0435] 페놀 및/또는 m-크레솔은 혼합된 미셀 조성물에 첨가되어 제형을 안정화시키고 세균 성장에 대하여 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레솔은 미셀 형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장제는 혼합된 미셀 조성물을 형성한 이후에 첨가될 수도 있다.
- [0436] 미셀 제형을 스프레이로 전달하기 위하여, 제형은 에어로졸 분배기로 들어갈 수 있고, 분배기는 추진제로 충전된다. 압력 하에 있는 추진제는 분배기 내에서 액체 형태이다. 성분들의 비율은 수상 및 추진제상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록, 조정된다. 2가지 상들이 존재한다면, 예컨대, 계량 밸브를 통해 내용물의 일부를 분배하기 전에 분배기를 흔들 필요가 있다. 약학 제제의 분배된 용량은 미세한 스프레이의 계량 밸브로부터 추진된다.
- [0437] 추진제는 수소-함유 염화불화탄소, 수소-함유 불화탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)를 이용할 수 있다.
- [0438] 필수 성분들의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험에 의하여 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 주사를 통한 투약량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대, 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 종종 바람직하다.
- [0439] B. 지질 입자
- [0440] iRNA, 예컨대, 본 발명의 dsRNA는 지질 제형, 예컨대, LNP 또는 기타 핵산-지질 입자 내에 완전히 캡슐화된다.
- [0441] 본원에 사용된 "LNP"라는 용어는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. LNP는 양이온성 지질, 비양이온성 지질 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예컨대, PEG-지질 콘주게이트)을 포함한다. LNP는 이들이 정맥 내(i.v.) 주사 이후에 순환 수명이 연장된 것을 보이며, 원위(예컨대, 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위들)에서 축적되기 때문에 전신적인 응용에 극히 유용하다. LNP는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/03683호에서 설명된 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더 통상적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더 통상적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로는 약

70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로는 비독성이다. 또한, 핵산이 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서 뉴클레아제로 분해되는 것에 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대, 미국 특허 번호 5,976,567호; 5,981,501호; 6,534,484호; 6,586,410호; 6,815,432호; 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0324120호 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 96/40964호에 개시되어 있다.

[0442] 일 실시형태에 있어서, 지질 대 약물 비율(질량/질량 비율)(예컨대, 지질 대 dsRNA 비율)은 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위에 있을 것이다. 상기 인용된 범위에 중간인 범위도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0443] 양이온성 지질은 예를 들면, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-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-DMP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 그 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아코나-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-(2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아자네디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 그 혼합물일 수 있다. 양이온 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰% 또는 약 40 몰%로 포함될 수 있다.

[0444] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 이용하여 지질-siRNA 나노입자를 제조할 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 본원에 참조로 포함된 2008년 10월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/107,998호에 기술되어 있다.

[0445] 일 실시형태에 있어서, 지질-siRNA 입자는  $63.0 \pm 20$  nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비율을 갖는 40% 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 10% PEG-C-DOMG(몰 퍼센트)를 포함한다.

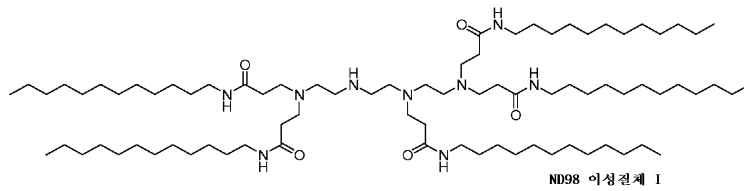
[0446] 이온화가능/비-양이온성 지질은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-시클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-말), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 그 혼합물을 포함하지만, 여기에 한정되지 않은 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 비양이온성 지질은 콜레스테롤이 포함된다면, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 90 몰%, 약 10 몰% 또는 약 58 몰%일 수 있다.

[0447] 입자의 응집을 억제하는 콘쥬게이트된 지질은 예를 들면, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디아실글리세롤(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer) 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 콘쥬게이트는 예를 들면, PEG-디라우릴옥시프로필(Ci<sub>2</sub>), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci<sub>4</sub>), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci<sub>6</sub>), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(Ci<sub>18</sub>)일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 콘쥬게이트 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0448] 일부 실시형태들에 있어서, 핵산-지질 입자는 콜레스테롤을 입자 내에 존재하는 총 지질의 예컨대, 약 10 몰% 내지 약 60 몰% 또는 약 48 몰%로 더 포함한다.



[0449] 일 실시형태에 있어서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl (분자량 1487)(본원에서 참조로 포함되어 있는 2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/056,230 호 참조), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich) 및 PEG-세라미드 C16(Avanti Polar Lipids)을 이용하여 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조할 수 있다. 각각이 에탄올 내에 용해된 스톱 용액은 하기와 같이 제조될 수 있다: ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml. ND98, 콜레스테롤 및 PEG-세라미드 C16 스톱 용액은 이후 예컨대, 42:48:10 물 비율로 조합될 수 있다. 조합된 지질 용액은 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM가 되도록 수성 dsRNA(예컨대, 아세트산 나트륨 pH 5에서)와 혼합될 수 있다. 지질-dsRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시에 자발적으로 형성된다. 소기의 입자 크기 분포에 따라, 이로 생성된 나노입자 혼합물은 예를 들면, Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)와 같은 열배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여 폴리카보네이트막(예컨대, 100 nm 컷-오프(cut-off))을 통해 압출될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 압출 단계는 생략될 수 있다. 에탄올 제거 및 동시적인 완충액 교환은 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과에 의하여 달성될 수 있다. 완충액은 예를 들면, 인산염 완충 식염수(PBS)와 약 pH 7, 예컨대, 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3 또는 약 pH 7.4에서 교환될 수 있다.



[0450]

화학식 1

[0451] LNP01 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된 국제 출원 공개 번호 WO 2008/042973호에 기술되어 있다.

[0452] 추가의 예시적인 지질-dsRNA 제형은 하기 표 A에 기술되어 있다.

[0453] 표 A.

	이온화가능/양이온성 지질	양이온성 지질/비-양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 콘쥬게이트 지질:siRNA 비율
LNP-1	1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노 프로판 (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)테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/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

[0454]

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

[0455]

[0456] DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0457] DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0458] PEG-DMG: PEG-디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14) (평균 2000의 몰 wt의 PEG)

[0459] PEG-DSG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18) (평균 2000의 몰 wt의 PEG)

[0460] PEG-cDMA: PEG-카르바모일-1,2-디미리스토일옥시프로필아민(평균 2000의 몰 wt의 PEG)

- [0461] LNP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA))를 포함하는 제형은 본원에 참조로 포함된 2009년 4월 15일에 출원된 국제 공개 번호 WO2009/127060 호에 기술되어 있다.
- [0462] XTC를 포함하는 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/148,366 호; 2009년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/156,851 호; 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 계열 번호; 2009년 7월 24일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/228,373 호; 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/239,686 호 및 2010년 1월 29일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2010/022614 호에 기술되어 있다.
- [0463] MC3을 포함하는 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된, 2010년 6월 10일에 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0324120 호에 기술되어 있다.
- [0464] ALNY-100을 포함하는 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 11월 10일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US09/63933 호에 기술되어 있다.
- [0465] C12-200을 포함하는 제형은 본원에 참조로 포함된, 2009년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/175,770 호 및 2010년 5월 5일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US10/33777 호에 기술되어 있다.
- [0466] *이온화가능/양이온성 지질의 합성*
- [0467] 본 발명의 핵산-지질 입자에 사용된 화합물들 중 어느 하나는, 예컨대, 양이온성 지질 등은 실시예에 더 상세히 기술된 방법을 포함하는 알려진 유기 합성 기법에 의하여 제조될 수 있다. 모든 치환기는 달리 지시되지 않으면 하기에 정의된 바와 같다.
- [0468] "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄, 비고리형 또는 고리형인 탄소 원자 1 내지 24 개를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하는 반면에, 포화된 분지쇄 알킬은 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적인 포화 고리형 알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하는 반면에, 불포화된 고리형 알킬은 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐 등을 포함한다.
- [0469] "알케닐"은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소 원자들 사이의 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 알킬을 의미한다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 양쪽 모두를 포함한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알케닐은 에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함한다.
- [0470] "알키닐"은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소들 사이의 적어도 하나의 3중 결합을 추가로 포함하는 임의의 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.
- [0471] "아실"은 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐을 의미하며, 부착 지점에서의 탄소가 하기에 정의된 바와 같이 옥소기로 치환된다. 예를 들면, -C(=O)알킬, -C(=O)알케닐, 및 -C(=O)알키닐은 아실기이다.
- [0472] "헤테로사이클"은 포화, 불포화 또는 방향족이며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 상기 헤테로사이클들 중 어느 하나는 벤젠 고리로 융합되는 바이사이클릭 고리를 포함하여, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사원화(quaternized)될 수 있다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통하여 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 하기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클은 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로티오피리미디닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피라닐 등을 포함한다.
- [0473] "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 아실" 및 "선택적으로 치환된 헤테로사이클"이라는 용어는 치환되는 경우, 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 옥소 치환기(=O)의 경우, 2 개의 수소 원자들이 대체된다. 이런 점에 있어서, 치환기는 옥소, 할로젠, 헤테로사이클, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRx(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SO<sub>n</sub>Rx 및 -SO<sub>n</sub>NRxRy를 포함하며, n은 0, 1 또는 2이고, Rx 및 Ry은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클이며, 상기 알킬 및 헤테로사이클 치환기들의 각각은 옥소, 할로젠, -OH,

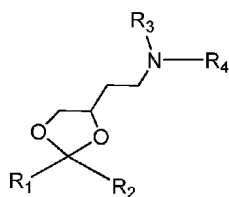
-CN, 알킬, -ORx, 헤테로사이클, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx 및 -SOnNRxRy 중 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0474] "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0475] 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 방법은 보호기의 사용을 필요로 할 수 있다. 보호기 방법론은 당업자에게 주지되어 있다(예를 들면, Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. 등, Wiley-Interscience, New York City, 1999 참조). 요컨대, 본 발명의 문맥 내에서 보호기는 기능기의 원하지 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 기능기에 첨가되어 특정 반응 도중에 그 반응성을 감추고, 이후 제거되어 최초 기능기를 드러낼 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, "알코올 보호기"가 사용된다. "알코올 보호기"는 알코올 기능기의 원하지 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 업계에 주지된 기법을 이용하여 첨가되고 제거될 수 있다.

[0476] 화학식 A의 합성

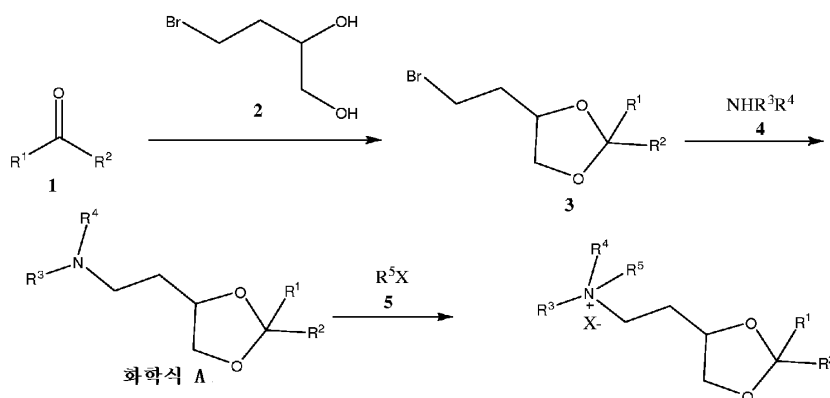
[0477] 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 핵산-지질 입자는 화학식 A의 양이온성 지질을 이용하여 공식화된다:



[0478]

[0479] 여기서, R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 각각은 선택적으로 치환될 수 있으며, R3 및 R4는 독립적으로 저급 알킬이거나 R3 및 R4는 함께 취하여 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 양이온성 지질은 XTC(2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란)이다. 일반적으로, 상기 화학식 A의 지질은 달리 지시되지 않으면 모든 치환기가 상기 정의된 바와 같은, 하기 반응식 1 또는 2에 의하여 제조될 수 있다.

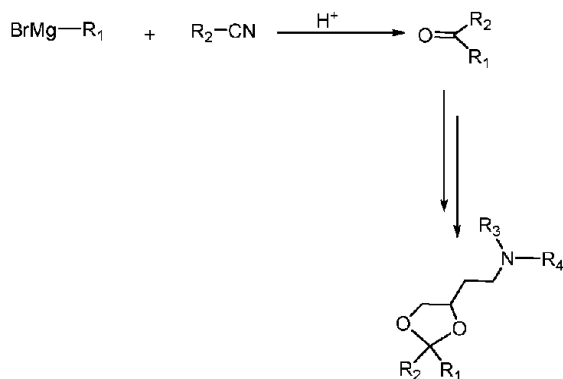
[0480] 반응식 1



[0481]

[0482] R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 각각이 선택적으로 치환될 수 있으며, R3 및 R4는 독립적으로 저급 알킬이거나, R3 및 R4는 함께 취하여 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있는 지질 A는 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 케톤 1 및 브롬화물 2는 구입되거나 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 1 및 2의 반응으로 케탈 3을 산출한다. 케탈 3을 아민 4로 처리하면 화학식 A의 지질을 산출한다. 화학식 A의 지질은 화학식 5의 유기염을 갖는 해당 암모늄 염으로 변환될 수 있으며, X는 할로젠, 수산화물, 포스페이트, 설페이트 등으로부터 선택된 음이온 반대 이온이다.

[0483] 반응식 2



[0484]

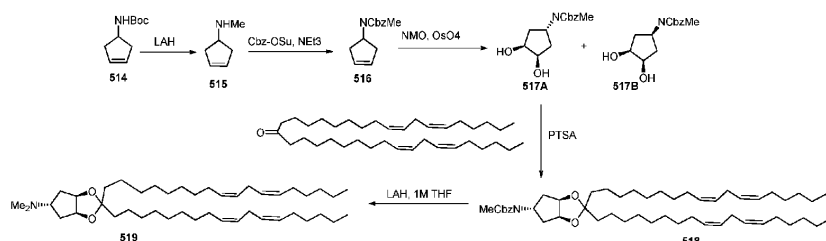
[0485] 대안적으로, 케톤 1 시작 물질은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다. 그리냐르 시약 6 및 시안화물 7은 구입되거나 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 6 및 7의 반응은 케톤 1을 산출한다. 케톤 1의 화학식 A의 해당 지질로의 변환은 반응식 1에 기술된 바와 같다.

[0486] MC3의 합성

[0487] Dlin-M-C3-DMA(즉, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노)부타노에이트)의 제조는 다음과 같다. 디클로로메탄(5 mL)에 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(0.53 g), 4-N,N-디메틸아미노부티르산 염산염(0.51 g), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.61 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.53 g)을 용해시킨 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 용액은 묽은 염산으로 세척하고 묽은 수성 중탄산 나트륨으로 세척하였다. 유기 분획을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 여과하며 용매를 로타베이퍼(rotavap) 상에서 제거하였다. 잔사는 1 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 용리구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼(20 g)으로 통과시켰다. 정제된 생성물을 포함하는 분획을 조합하고 용매를 제거하여 무색의 오일(0.54 g)을 산출하였다.

[0488] ALNY-100의 합성

[0489] 케탈 519[ALNY-100]의 합성은 하기 반응식 3을 이용하여 수행되었다:



[0490]

[0491] 515의 합성

[0492] 2 구 RBF(1 L) 내의 200 mL 무수 THF에 LiAlH<sub>4</sub> (3.74 g, 0.09852 mol)의 교반된 현탁액에 THF 70 mL에 514(10 g, 0.04926 mol)을 용해시킨 용액을 0°C의 질소 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 이후 4 시간 동안 환류 가열하였다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링하였다. (TLC에 의한) 반응의 완료 이후에, 혼합물은 0°C로 냉각하였으며, 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액을 조심스럽게 첨가하여 키펅하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 여별하였다. 잔사를 THF로 충분히 세척하였다. 여과액 및 세척액을 혼합하고, 400 mL 디옥산 및 26 mL의 진한 HCl로 희석하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 휘발 성분들을 진공 하에서 제거하여 백색 고체로서 515의 염산염을 생성하였다. 수율: 7.12 g <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400MHz): δ = 9.34 (broad, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

[0493] 516의 합성

[0494] 250 mL 2 구 RBF 내의 100 mL 무수 DCM에 화합물 515를 용해시킨 교반된 용액에 NEt<sub>3</sub>(37.2 mL, 0.2669 mol)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 0°C로 냉각하였다. N-(벤질옥시-카르보닐옥시)-숙신이미드(20 g, 0.08007 mol)를

50 mL 무수 DCM에 천천히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. (TLC에 의하여 2 내지 3 시간) 반응을 완료한 이후에, 혼합물을 1 N HCl 용액(1 x 100 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(1 x 50 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 이후, 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 미정제 물질을 생성하고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 끈적한 덩어리로서 516을 얻었다. 수율: 11g (89%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

[0495] 517A 및 517B의 합성

[0496] 시클로펜텐 516(5g, 0.02164 mol)을 단일 구 500 mL RBF 내의 220 mL 아세톤 및 물(10:1)의 용액에 용해시키고, 여기에 N-메틸 모르폴린-N-옥사이드(7.6 g, 0.06492 mol)를 첨가하고, 실온에서 tert-부탄올에 용해시킨 OsO<sub>4</sub>(0.275 g, 0.00108 mol)의 7.6% 용액 4.2 mL를 첨가하였다. 반응(~ 3 시간)을 완료한 이후에, 혼합물을 고체 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>를 첨가하여 퀀칭하고, 이로 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)로 희석시키고 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 이후 포화 NaHCO<sub>3</sub>(1 x 50 mL) 용액, 물(1 x 30 mL)로 세척하고, 마지막으로 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 미정제 물질의 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물을 생성하였고, 이를 예비 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하였다. 수율: - 6 g 미정제

[0497] 517A - 피크-1 (백색 고체), 5.13 g (96%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400MHz): δ = 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH<sub>4</sub> +]-283.5 존재, HPLC-97.86%. 입체화학을 X-선으로 확인하였다.

[0498] 518의 합성

[0499] 화합물 505의 합성에 대해 기술된 절차와 유사한 절차를 이용하여, 무색 오일로서 화합물 518(1.2 g, 41%)을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m, 1H), 4.58-4.57(m, 2H), 2.78-2.74(m, 7H), 2.06-2.00(m, 8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

[0500] 화합물 519의 합성을 위한 일반 절차

[0501] 헥산(15 mL)에 화합물 518(1 당량)을 용해시킨 용액을 LAH를 THF(1 M, 2 당량)에 용해시킨 냉각된 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 혼합물을 40℃에서 0.5 시간에 걸쳐서 가열하고, 이후 얼음조상에서 다시 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 조심스럽게 가수분해시키고 이후 셀라이트를 통해 여과시키고, 오일이 되게 하였다. 칼럼 크로마토그래피로 인하여 순수한 519(1.3 g, 68%)가 제공되고, 순수한 519는 무색 오일로 수득되었다. <sup>13</sup>C NMR δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; 전기분무 MS (+ve): C<sub>44</sub>H<sub>80</sub>NO<sub>2</sub> (M + H)+에 대한 분자량 계산값. 654.6, 실제값 654.6.

[0502] 표준 또는 무압출(extrusion-free) 방법에 의해 제조된 제형은 유사한 방식으로 특징될 수 있다. 예를 들면, 제형은 통상적으로 육안 검사에 의해 특징된다. 이들은 응집체 또는 침전물이 없는 약간 흰색의 반투명 용액이어야 한다. 지질-나노입자의 입자 크기 및 입자 크기 분포는 예를 들면, 맬번 제타사이저 나노 ZS(맬번, 미국)을 이용하여 광산란에 의하여 측정될 수 있다. 입자는 크기가 40 내지 100 nm인 것과 같이 약 20 내지 300 nm이어야 한다. 입자 크기 분포는 단봉형이어야 한다. 트랩된 분율뿐만 아니라 제형 내의 총 dsRNA 농도는 염색 배제 분석법을 이용하여 추정한다. 제형화된 dsRNA의 표본은 예컨대, 0.5% 트리톤-X100과 같은 계면활성제를 과열시키는 제형의 존재 또는 부재 하에 리보그린(Molecular Probes)과 같은 RNA-결합 염료와 함께 배양될 수 있다. 제형 내의 총 dsRNA는 표준 곡선에 대하여 계면활성제를 포함하는 표본으로부터 나온 신호에 의하여 결정될 수 있다. 트랩된 분율은 (계면활성제의 부재 하의 신호에 의해 측정되는 바와 같이) 총 dsRNA 함량으로부터 "유리(free)" dsRNA 함량을 차감함으로써 결정된다. 트랩된 dsRNA 퍼센트는 통상적으로 85%를 초과한다. LNP 제형에 대하여, 입자 크기는 적어도 30 nm, 적어도 40 nm, 적어도 50 nm, 적어도 60 nm, 적어도 70 nm, 적어도 80 nm, 적어도 90 nm, 적어도 100 nm, 적어도 110 nm, 및 적어도 120 nm이다. 적당한 범위는 통상적으로 약 적어도 50 nm 내지 약 적어도 110 nm, 약 적어도 60 nm 내지 약 적어도 100 nm, 또는 약 적어도 80 nm 내지 약 적어도 90



nm이다.

- [0503] 경구 투여용 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수성 매질 내의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 풍미제, 희석제, 유화제, 분산 조제 또는 결합제는 바람직할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 경구 제형은 본 발명에서 특징된 dsRNA가 하나 이상의 침투 향상제 계면활성제 및 킬레이트제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적당한 계면활성제는 지방산 및/또는 이들의 에스테르 또는 염, 이들의 담즙산 및/또는 염을 포함한다. 적당한 담즙산/염은 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데히드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트 및 나트륨 글리코디히드로푸시데이트를 포함한다. 적당한 지방산은 아라키돈산, 운데칸산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 나트륨)을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 예를 들면, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 침투 향상제의 조합이 이용된다. 예시적인 일 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이다. 다른 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특징된 dsRNA는 스프레이된 건조 입자를 포함하여 과립 형태로 경구적으로 전달되거나 복합화되어 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합화제는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리이민, 폴루란, 셀룰로오스 및 전분을 포함한다. 적당한 복합화제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-라이신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 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-텍스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락탁-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA용 경구 제형 및 그 제제는 그 각각이 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 6,887,906 호, 미국 특허 공개 번호 20030027780 호 및 미국 특허 번호 6,747,014 호에 상세히 기술되어 있다.
- [0504] 비경구, (너로의) 실질세포 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은 완충제, 희석제, 및 침투 향상제, 담체 화합물 및 기타 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0505] 본 발명의 약학적 조성물은 용액, 에멀전 및 리포솜-함유 제형을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 이 조성물은 사전형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하지만, 여기에 한정되지 않은 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다. 간 암종과 같은 간 질환을 치료하는 경우 간을 표적하는 제형이 특히 바람직하다.
- [0506] 단위 제형으로 간편하게 제시될 수 있는, 본 발명의 약학적 제제는 제약 업계에 주지된 종래 기법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기법으로는 활성 성분을 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세 분할된 고체 담체 또는 양쪽 모두와 균일하고 밀접하게 회합시키고 이후 필요하다면, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.
- [0507] 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 수많은 가능한 제형 중 어느 하나로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 수성, 비수성 또는 혼합 매질 내의 현탁액으로 제형화될 수도 있다. 수성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 더 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.
- [0508] C. 추가 제형
- [0509] i. 에멀전
- [0510] 본 발명의 조성물은 에멀전으로 제조 및 제형화될 수 있다. 에멀전은 통상적으로 직경이 보통 0.1  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 소적의 형태로 하나의 액체를 다른 액체에 분산시킨 이중 시스템이다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and

Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335에서; Higuchi 등, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301에서 참조). 에멀전은 종종 서로 서로 밀접하게 혼합되고 분산된 2 개의 혼합되지 않는 액체상을 포함하는 2상계이다. 일반적으로, 에멀전은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류일 수 있다. 수상이 크기가 큰 유상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 유중수(w/o) 에멀전이라고 불린다. 대안적으로, 유상이 크기가 큰 수상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 수중유(o/w) 에멀전이라고 불린다. 에멀전은 분산된 상 및 수상, 유상의 용액으로 또는 분리상으로서 자체적으로 존재할 수 있는 활성 약물에 더하여 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 향산화제와 같은 약학적 부형제는 필요하다면 에멀전에 존재할 수도 있다. 약학적 에멀전은 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀전의 경우에서와 같이 2 상을 초과하여 구성된 다중 에멀전일 수도 있다. 그러한 복합체 제형은 종종 단순 2상 에멀전이 제공하지 않는 특정 장점을 제공한다. o/w 에멀전의 개별 유성 소적이 작은 물 소적을 둘러싸는 복수의 에멀전들은 w/o/w 에멀전을 구성한다. 마찬가지로, 유성 연속상 내에 안정화된 물의 소구체립에 둘러싸인 유성 소적의 시스템은 o/w/o 에멀전을 제공한다.

[0511] 에멀전은 열역학적 안정성이 거의 없거나 열역학적 안정성이 전혀 없는 것에 의하여 특징된다. 종종, 에멀전의 분산되거나 불연속적 상은 외부 또는 연속상으로 잘 분산되며, 유화제의 이용을 통하거나 제형의 점도를 통해서 이 형태로 유지된다. 에멀전의 상 중 어느 하나는 에멀전-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우에서 처럼, 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀전을 안정화시키는 다른 수단은 에멀전의 어느 상으로 포함될 수 있는 유화제의 이용을 수반한다. 유화제는 합성 계면활성제, 자연발생적 유화제, 흡수 베이스 및 미세하게 분산된 고체의 4 개 카테고리로 넓게 분류될 수 있다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조).

[0512] 표면 활성제라고도 알려진 합성 계면활성제는 에멀전의 제형에서 광범위한 적용가능성을 찾으며 문헌에서 검토되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285에서; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p.199에서 참조). 계면활성제는 통상적으로 양친매성이며 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성의 비율은 친수성/친지방성 균형(HLB)라고 칭하며 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 있어서 가치있는 도구이다. 계면활성제는 친수성기의 성질에 기초하여 상이한 클래스로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285에서 참조).

[0513] 에멀전 제형에 이용되는 자연발생적 유화제는 라놀린, 밀랍, 인지질, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 베이스는 친수성을 소지하여, 이들이 물을 흡수하여 w/o 에멀전을 형성하지만, 무수 라놀린 및 친수성 광유(petrolatum)와 같은 이들의 반고체 연경도(consistencies)를 유지할 수 있다. 미세하게 분할된 고체는 특히 계면활성제와의 조합에서, 그리고 점성 제제에 있어서 양호한 유화제로서 이용되기도 한다. 이것은 중금속 수산화물과 같은 극성 무기 고체, 벤토나이트, 아타폴자이트, 헥토라이트, 고령토, 몬토릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트와 같은 비-팽윤성 점토, 안료 및 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트와 같은 비극성 고체를 포함한다.

[0514] 대단히 다양한 비-유화 물질들도 에멀전 제형에 포함되며 에멀전의 특성에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 향산화제를 포함한다(Block, Pharmaceutical Dosage Forms에서, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms에서, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

- [0515] 친수성 콜로이드 또는 수성콜로이드는 다당류(예를 들면, 아카시아, 아가, 알긴산, 카라기난, 구아검, 카라야검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스 및 카르복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카르보머, 셀룰로오스 에테르 및 카르복시비닐 중합체)와 같은 자연발생적 검 및 합성 중합체를 포함한다. 이들은 물에서 분산하거나 팽창하여 분산된 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀전을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.
- [0516] 에멀전은 종종 미생물의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질과 같은 많은 성분을 포함하기 때문에, 이러한 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀전 제형에 포함되는 흔히 이용되는 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4급 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-히드록시벤조산의 에스테르 및 붕산을 포함한다. 항산화제도 에멀전 제형에 흔히 추가되어 제형의 열화를 방지한다. 이용된 항산화제는 토코페롤과 같은 유리 라디칼 스캐빈저, 알킬 갈레이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 또는 아스코르브산 및 메타중아황산 나트륨과 같은 환원제, 및 시트르산, 주석산 및 레시틴과 같은 항산화 상승제일 수 있다.
- [0517] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 응용 및 그 제조법은 문헌에서 되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 경구 전달용 에멀전 제형은 흡수 및 생물이용도 관점에서 효능뿐만 아니라 제형의 용이성으로 인하여 매우 광범위하게 이용되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 광유 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양 제제는 o/w 에멀전으로 경구로 흔히 투여되는 물질들이다.
- [0518] *ii. 마이크로에멀전*
- [0519] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀전으로 제형화된다. 마이크로에멀전은 단일 광학적 등방성이며 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 기름 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서 참조). 통상적으로 마이크로에멀전은 우선 오일을 수성 계면활성제 용액에 분산시킨 후 일반적으로, 중간 사슬-길이 알코올인 제4 성분의 충분량을 첨가하여 투명 시스템을 형성하여 제조되는 시스템이다. 그러므로, 마이크로에멀전은 표면-활성 분자의 계면 필름에 의하여 안정화된 2 개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성으로 맑은 분산액으로 기술되었다(Leung 및 Shah, Controlled Release of Drugs에서: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). 마이크로에멀전은 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5 개의 성분의 조합을 통해 흔히 제조된다. 마이크로에멀전이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 형인지의 여부는 이용된 오일 및 계면활성제의 성질에 의존하며, 계면활성제 분자의 극성 머리 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패킹에 의존한다(Schott, Remington's Pharmaceutical Sciences에서, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).
- [0520] 상 다이어그램을 활용하는 현상학적 접근법은 광범위하게 연구되었으며, 마이크로에멀전을 제형화하는 방법의 폭넓은 지식을 당업자에게 부여하였다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335에서 참조). 종래 에멀전과 비교하여, 마이크로에멀전은 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 소적의 제형에 있어서 수-불용성 약물을 가용화하는 장점을 제공한다.
- [0521] 마이크로에멀전의 제조에 이용되는 계면활성제는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시 에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올리레이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올리레이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올리레이트(PO500), 데카글리

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

[0522] 마이크로에멀전은 약물 용해화 및 약물의 향상된 흡수의 관점에서 특히 관심의 대상이 된다. (o/w 및 w/o)인 지질계 마이크로에멀전은 펩티드를 포함하는, 약물의 경구 생물이용도를 향상시키는 것으로 제안되었다(예컨대, 미국 특허 번호 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099 호; Constantinides 등, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205 참조). 마이크로에멀전은 개선된 약물 용해화, 약물을 효소적 가수분해로부터 보호, 막 유동성 및 침투성에서 계면활성제-유도된 변경으로 인한 약물 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 제형에 비해 경구 투여의 용이성, 개선된 임상적 역가 및 감소된 독성의 장점을 부여한다(예컨대, 미국 특허 번호 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099 호; Constantinides 등, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho 등, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143 참조). 종종, 마이크로에멀전은 그 구성성분들이 주위 온도에서 함께 도입되는 경우 자발적으로 형성될 수 있다. 이는 불안정성 약물, 펩티드 또는 iRNA를 제형화하는 경우 특히 장점이 될 수 있다. 마이크로에멀전은 화장품 및 약학적 응용에 있어서 활성 성분들의 경피적 전달에서 효과적이기도 하다. 본 발명의 마이크로에멀전 조성물 및 제형은 iRNA 및 핵산의 국소 세포 흡수를 개선시킬뿐 아니라, 위장관으로부터 iRNA 및 핵산의 증가된 전신 흡수를 촉진할 것이라고 기대된다.

[0523] 본 발명의 마이크로에멀전은 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라졸(Labrasol), 및 침투 향상제와 같은 추가적인 구성성분 및 첨가제도 함유하여 제형의 특성을 개선시키고 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시킬 수 있다. 본 발명의 마이크로에멀전에 이용된 침투 향상제는 다섯 개의 광범위한 범주- 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). 이들 클래스의 각각은 상기에서 토의되었다.

[0524] *iii. 미세입자*

[0525] 본 발명의 RNAi 작용제는 입자, 예컨대, 미세입자로 포함될 수 있다. 미세입자는 스프레이-건조에 의하여 생성될 수 있지만, 동결 건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이 기법들의 조합을 포함하는 기타 방법에 의하여 생성될 수도 있다.

[0526] *iv. 침투 향상제*

[0527] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 다양한 침투 향상제를 채용하여 동물의 피부에 핵산, 특히 iRNA를 효율적으로 전달한다. 대부분의 약물들은 이온화 및 비이온화 형태 양쪽 모두로 용액 내에 존재한다. 그러나, 주로 지질 용해성 또는 친지방성 약물은 세포막을 용이하게 관통한다. 심지어 비친지방성 약물은 관통되는 막이 침투 향상제로 처리되면 세포막을 관통할 수 있다는 것을 알게 되었다. 세포막을 통과하여 비친지방성 약물의 확산을 돕는 것뿐만 아니라, 침투 향상제는 친지방성 약물의 침투성도 향상시킨다.

[0528] 침투 향상제는 다섯 개의 광범위한 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조). 상기 언급된 침투 향상제의 클래스들의 각각은 하기에 더 상세히 기술된다.

[0529] 계면활성제(또는 "표면-활성제")는 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는 수용액 및 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜 점막을 통해 iRNA의 흡수가 향상되는 화학적 실체이다. 담즙산염 및 지방산에 더하여, 이러한 침투 향상제는 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care,



New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조); 및 FC-43과 같은 수소를 불소로 치환한 화합물의 에멀전을 포함한다(Takahashi 등, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

[0530] 침투 향상제로 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체는 예를 들면, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데카노산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레오일-락-글리세롤), 디라우린, 카프틸산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노 카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 이의 C<sub>1-20</sub> 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 이의 모노글리세리드 및 디글리세리드(즉, 올리에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀리에이트 등)을 포함한다(예컨대, Touitou, E., 등. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri 등, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654 참조).

[0531] 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman 등. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935 참조). 다양한 천연 담즙산염 및 이들의 합성 유도체는 침투 향상제로서 작용한다. 따라서, "담즙산염"이라는 용어는 담즙의 합성 유도체 중 어느 하나뿐만 아니라 담즙의 자연 발생적 구성성분 중 어느 하나를 포함한다. 적당한 담즙산염은 예를 들면, 콜산(또는 그 약학적으로 허용 가능한 나트륨염, 나트륨 콜레이트), 디히드로콜린산(나트륨 디히드로콜레이트), 테옥시콜린산(나트륨 테옥시콜레이트), 글루콜산(나트륨 글루콜레이트), 글리콜산(나트륨 글리콜레이트), 글리코테옥시콜린산(나트륨 글리코테옥시콜레이트), 타우로콜린산(나트륨 타우로콜레이트), 타우로테옥시콜산(나트륨 타우로테옥시콜레이트), 케노테옥시콜린산(나트륨 케노테옥시콜레이트), 우르소테옥시콜산(UDCA), 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트(STDHF), 나트륨 글리코디히드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE) (예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 판, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto 등, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita 등, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583 참조)를 포함한다.

[0532] 본 발명과 관련하여 이용되는 킬레이트제는 금속 이온과 함께 복합체를 형성함으로써 용액으로부터 금속 이온을 제거하여 점막을 통해 iRNA의 흡수가 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 침투 향상제로의 이용에 대하여, 킬레이트제는 대부분의 특징이 되는 DNA 뉴클레아제는 촉매작용에 대한 2가 금속 이온을 필요로 하며, 따라서 킬레이트제에 의하여 억제되므로 DNase 억제제로서도 작용하는 추가 장점을 갖는다(Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). 적당한 킬레이트제는 디소듐 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예컨대, 나트륨 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(엔아민)를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다(예컨대, Katdare, A. 등, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur 등, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51 참조).

[0533] 본원에 사용된 바와 같이, 비킬레이트 비계면활성제 침투 향상 화합물은 킬레이트제로서 또는 계면활성제로서 현저하지 않은 활성을 보이지만, 그럼에도 불구하고 영양 점막(alimentary mucosa)을 통해 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예컨대, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33 참조). 이러한 클래스의 침투 향상제는 예를 들면, 불포화 사이클릭 요소, 1-알킬- 및 1-알케닐 아자시클로-알칸온 유도체(Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); 및 디클로페낙 나트륨, 인도메타신 및 페닐부타존과 같은 비스테로이드성 소염제(Yamashita 등, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626)를 포함한다.

[0534] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 작용제는 본 발명의 약학적 조성물 및 기타 조성물에 첨가될 수도 있다. 예를 들면, 리포펙틴(Junichi 등, 미국특허 번호 5,705,188 호)과 같은 양이온성 지질, 양이온성 글리세롤



유도체 및 폴리리신(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731 호)과 같은 폴리양이온성 분자는 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 알려져 있기도 하다. 상업적으로 이용 가능한 전달감염 시약의 예는 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™(Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-CT™(Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™(Invitrogen; Carlsbad, CA), X-tremeGENE Q2 전달감염 시약(Roche; Grenzachstrasse, Switzerland), DOTAP 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), 또는 Fugene(Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® 시약(Promega; Madison, WI), TransFast™ 전달감염 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-20 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-50 시약(Promega; Madison, WI), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, France), TransPass<sup>a</sup> D1 전달감염 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™(Invitrogen; San Diego, CA, USA), PerFectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 2 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), 또는 HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)을 포함한다.

[0535] 기타 작용제를 활용하여 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜, 2-피롤과 같은 피롤, 아존 및 리모넨 및 멘톤과 같은 테르펜을 포함하여, 투여된 핵산의 침투를 향상시킬 수 있다.

[0536] v. 담체

[0537] 본 발명의 특정 조성물은 제형에 담체 화합물도 포함한다. 본원에 사용된 "담체 화합물" 또는 "담체"는 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 가지지 않음)이지만, 예를 들면, 생물학적으로 활성인 핵산을 분해하거나 순환으로부터 이의 제거를 촉진함으로써 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생물이용도를 감소시키는 생체 내 공정에 의하여 핵산으로 인지되는 핵산 또는 이의 유사체를 지칭할 수 있다. 통상적으로 담체 화합물이 과잉으로 있는, 핵산 및 담체 화합물의 공투여로 인해 아마도 공통의 수용체에 대한 담체 화합물 및 핵산 사이의 경쟁으로 인하여, 간, 신장 또는 기타 특별한 순환 조수(extracirculatory reservoirs) 내에서 회수된 핵산의 양의 실질적인 감소로 이어질 수 있다. 예를 들면, 간 조직 내에서 부분적으로 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는 폴리이노신산, 텍스트란 실페이트, 폴리시티드산 또는 4-아세트아미도-4'이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 함께 공투여되는 경우, 감소될 수 있다(Miyao 등, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura 등, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

[0538] vi. 부형제

[0539] 담체 화합물과 달리, "약학적 담체" 또는 "부형제"는 약학적으로 허용 가능한 용매, 현탁제 또는 하나 이상의 핵산을 동물에게 전달하기 위한 임의의 기타 약리적 비활성 운반체이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있으며, 선택되어 염두에 둔 계획된 투여 방식으로 핵산 및 주어진 약학적 조성물의 기타 구성성분들과 조합되는 경우 소기의 벌크, 연경도 등을 제공하게 된다. 통상적인 약학적 담체는 결합체(예컨대, 사전에 젤라틴화한 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등); 충전제(예컨대, 락토오스 및 기타 당, 마이크로결정 셀룰로오스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 실페이트, 에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 수소 포스페이트 등); 윤활제(예컨대, 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화 실리콘, 스테아르산, 금속성 스테아레이트, 수소화 식물성유, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산 나트륨, 아세트산 나트륨 등); 붕해제(예컨대, 전분, 전분 글리콜산 나트륨 등); 및 습윤제(예컨대, 황산 나트륨 라우릴 등)을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0540] 핵산과 유해하게 반응하지 않는, 비경구가 아닌 투여에 적당한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제를 이용하여 본 발명의 조성물을 제형화할 수도 있다. 적당한 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

- [0541] 핵산의 국소 투여용 제형은 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적인 용매의 비수성 용액 또는 액체 또는 고체 베이스에서의 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 완충제, 희석제 및 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적당한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 이용될 수 있다.
- [0542] 적당한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0543] *vii. 기타 구성요소*
- [0544] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 구성요소를 업계에 확립된 이용 수준에서 추가적으로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 조성물은 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 소염제와 같은 추가의 융합성인 약학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있거나, 염료, 풍미제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 제형을 물리적으로 제형화하는데 유용한 추가적인 물질을 포함할 수 있다. 그러나, 그러한 물질은 첨가되는 경우, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 살균될 수 있으며, 원한다면, 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충제, 착색제, 풍미 및/또는 방향 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.
- [0545] 수성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.
- [0546] 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명에서 특징된 약학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메커니즘에 의하여 기능하고 출혈 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 작용제를 포함한다. 그러한 작용제의 예는 소염제, 항-지방증제, 항-바이러스제 및/또는 항-섬유증제를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 또한, 실리마린과 같이 간을 보호하는데 흔히 이용되는 기타 물질은 본원에 기술된 iRNA와 연계하여 이용될 수도 있다. 간 질병을 치료하는데 유용한 기타 작용제는 텔비부딘, 엔테카비르 및 텔라프레비어와 같은 프로테아제 억제제 및 예를 들면, Tung 등, 미국 출원 공개 번호 2005/0148548, 2004/0167116, 및 2003/0144217 호; 및 Hale 등, 미국 출원 공개 번호 2004/0127488 호에 기술된 기타 작용제를 포함한다.
- [0547] 그러한 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 예컨대, LD<sub>50</sub>(개체군의 50%까지 치사하는 용량) 및 ED<sub>50</sub>(개체군의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해, 세포 배양 또는 실험 동물에 있어서 표준 약학적 절차에 의하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 보이는 화합물이 바람직하다.
- [0548] 세포 배양 분석법 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 투여량의 범위를 인간용으로 제형화하는데 이용될 수 있다. 본 발명에서 특징된 조성물의 투여량은 일반적으로 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 채용된 제형 및 활용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 발명에서 특징된 방법에 이용된 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효 용량은 세포 배양 분석법으로부터 최초로 추정될 수 있다. 용량은, 상기 화합물의 순환 혈장 농도 범위, 또는 적절한 경우 세포 배양에서 결정된 바와 같이 IC<sub>50</sub>(즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록(예컨대, 감소된 농도의 폴리펩티드를 달성) 동물 모델 내에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는데 이용될 수 있다. 혈장 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피에 의하여 측정될 수 있다.
- [0549] 상기에서 토의된 바와 같이, 이의 투여뿐만 아니라, 본 발명에서 특징된 iRNA는 PCSK9 발현에 의해 매개된 병적 과정의 치료에 효과적인 기타 알려진 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 좌우간, 투여하는 의사는 업계에 알려지거나 본원에 기술된 효능의 표준 척도를 이용하여 관찰된 결과에 기초하여 iRNA 투여의 양 및 타이밍을 조정할 수 있다.
- [0550] **IV. PCSK9 발현의 억제 방법**
- [0551] 본 발명은 세포에서의 전구단백질 전환효소 서브틸리신 켄신 9(PCSK9)의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 세포에서 PCSK9의 발현을 억제하기 위한 유효량의 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제

와 접촉시켜, 세포에서 PCSK9의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

- [0552] 세포를 이중 가닥 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 시험관 내 또는 생체 내에서 행해질 수 있다. 세포를 생체 내에서 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 피검자, 예를 들어, 인간 피검자 내의 세포 또는 세포의 군을 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 시험관 내 및 생체 내 접촉 방법의 조합도 또한 가능하다. 접촉시키는 단계는 상술된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 또한, 세포를 접촉시키는 단계는 본원에 기술되거나 당 업계에 공지되어 있는 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, 예를 들어, GalNAc<sub>3</sub> 리간드 또는 RNAi 작용제를 관심 대상 부위, 예를 들어, 피검자의 간으로 유도하는 임의의 다른 리간드이다.
- [0553] 본원에 사용되는, "억제하는"이라는 용어는 "감소시키는", "침묵화하는", "하향조절하는" 및 기타 유사 용어와 교환가능하게 이용되며, 임의의 수준의 억제를 포함한다.
- [0554] "PCSK9의 발현을 억제하는"이라는 어구는 임의의 PCSK9 유전자(예컨대, 마우스 PCSK9 유전자, 생쥐 PCSK9 유전자, 원숭이 PCSK9 유전자 또는 인간 PCSK9 유전자와 같은) 뿐만 아니라 PCSK9 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, PCSK9 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 그룹 또는 유기체의 맥락에서 야생형 PCSK9 유전자, 돌연변이 PCSK9 유전자 또는 형질전환 PCSK9 유전자일 수 있다.
- [0555] "PCSK9 유전자의 발현을 억제하는"은 PCSK9 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, PCSK9 유전자의 발현의 적어도 부분적인 저해를 포함한다. PCSK9 유전자의 발현은 PCSK9 유전자 발현과 연관된 임의의 변수의 수준, 예컨대, PCSK9 mRNA 수준, PCSK9 단백질 수준, 또는 지질 수준 또는 그 수준의 변화에 기초하여 측정될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 피검자로부터 유래된 표본을 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 측정될 수 있다.
- [0556] 억제는 대조군 수준과 비교하여 PCSK9 발현과 관련된 하나 이상의 변수들의 절대 또는 상대 수준의 감소에 의하여 측정될 수 있다. 대조군 수준은 업계에 활용되는 임의의 형태의 대조군 수준, 예컨대, 투여전 기저 수준, 또는 (예컨대, 완충제 유일 대조군 또는 비활성 작용제 대조군과 같은) 대조군으로 처리 또는 미처리된 유사한 피검자, 세포 또는 표본으로부터 결정된 수준일 수 있다.
- [0557] 본 발명의 방법의 일부 실시형태들에서, PCSK9 유전자의 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.
- [0558] PCSK9 유전자의 발현의 억제는 제1 세포 또는 세포의 군(이러한 세포는 예를 들어, 피검자로부터 유래된 표본에 존재할 수 있음)에 의해 발현되는 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수 있으며, 여기서, PCSK9 유전자가 전사되고, (예를 들어, 세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 작용제와 접촉시키거나, 본 발명의 RNAi 작용제를 상기 세포가 존재하거나 존재하였던 피검자에게 투여함으로써) 제1 세포 또는 세포들의 군과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포들의 군(대조군 세포들)과 비교하여, PCSK9 유전자의 발현이 억제되도록 처리된다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 억제는 처리된 세포에서 mRNA의 수준을 하기의 식을 사용하여 대조군 세포에서의 mRNA의 수준의 백분율로서 표현함으로써 측정된다:
- $$\frac{(\text{대조군 세포들에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포들에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포들에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$
- [0559]
- [0560] 대안적으로, PCSK9 유전자의 발현의 억제는 기능적으로 PCSK9 유전자 발현, 예를 들어, PCSK9 단백질 발현, 예를 들어, 지질 수준, 콜레스테롤 수준, 예를 들어, LDLc 수준과 관련된 파라미터의 감소의 면에서 측정될 수 있다. PCSK9 유전자 침묵화는 구성적으로 또는 게놈 조작에 의해, 그리고 업계에 공지되어 있는 임의의 분석에 의해 PCSK9를 발현하는 임의의 세포에서 결정될 수 있다. 간은 주요 PCSK9 발현 부위이다. 기타 유의미한 발현 부위는 췌장, 신장 및 장을 포함한다.
- [0561] PCSK9 단백질의 발현의 억제는 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 PCSK9 단백질의 수준(예를 들어, 피검자로부터 유래된 표본에 의해 발현되는 PCSK9 단백질의 수준)의 감소에 의해 나타날 수 있다. mRNA 억제의 측정에 대하여 상기 설명된 바와 같이, 처리된 세포 또는 세포의 군에서의 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포의 군에서의 단백질의 수준의 백분율로서 유사하게 표현될 수 있다.

- [0562] PCSK9 유전자의 발현의 억제를 측정하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포의 군은 본 발명의 RNAi 작용제와 접촉된 적이 없는 세포 또는 세포의 군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포 또는 세포의 군은 피검자를 RNAi 작용제로 처리하기 전에 개별 피검자(예를 들어, 인간 또는 동물 피검자)로부터 유래될 수 있다.
- [0563] 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 PCSK9 mRNA의 수준은 mRNA 발현을 측정하기 위한 업계에 공지되어 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 표본에서의 PCSK9의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오티드 또는 그의 부분, 예를 들어, PCSK9 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는 예를 들어, 산페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; Biogenesis), RNeasy RNA 제조 키트(Qiagen) 또는 PAXgene(PreAnalytix, Switzerland)을 사용하는 것을 포함하는 RNA 추출 기술을 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 전형적인 분석 형식은 핵 런-온 분석(nuclear run-on assay), RT-PCR, RNase 보호 분석(Melton 등, Nuc. Acids Res. 12:7035), 노던 블롯팅(Northern blotting), 동소 혼성화(in situ hybridization) 및 마이크로어레이 분석을 포함한다.
- [0564] 일 실시형태에 있어서, PCSK9의 발현 수준은 핵산 탐침을 사용하여 결정된다. 본원에 사용된, "탐침"이라는 용어는 특정 PCSK9에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 탐침은 당업자에 의해 합성되거나, 적절한 생물학적 체제로부터 유래될 수 있다. 탐침은 특이적으로 표지되도록 설계될 수 있다. 탐침으로 사용될 수 있는 분자의 예에는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자가 포함되나, 이들에 한정되지 않는다.
- [0565] 분리된 mRNA는 서던(Southern) 또는 노던 분석, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석 및 탐침 분석을 포함하나 이들에 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 분석에서 사용될 수 있다. mRNA 수준의 결정을 위한 하나의 방법은 분리된 mRNA를 PCSK9 mRNA에 혼성화할 수 있는 핵산 분자(탐침)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, mRNA는 예를 들어, 아가로스 겔 위에 분리된 mRNA를 전개시키고, mRNA를 겔로부터 막, 예를 들면 니트로셀룰로오스로 옮김으로써, 고체 표면에 고정되고, 탐침과 접촉한다. 대안적 실시형태에 있어서, 탐침(들)은 고체 표면에 고정되고, 예를 들어, 아피메트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 어레이에서 mRNA가 탐침(들)과 접촉된다. 당업자는 PCSK9 mRNA의 수준을 측정하는데 사용하기 위한 공지된 mRNA 검출방법들을 쉽게 적응시킬 수 있다.
- [0566] 표본 내의 PCSK9의 발현 수준을 측정하기 위한 대안적 방법은 예를 들면, RT-PCR(Mullis의 미국 특허 제 4,683,202호 (1987)에 개시된 실험예), 리가아제 연쇄반응(Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193), 자립 서열복제(Guatelli 등 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878), 전사 증폭 시스템(Kwoh 등 (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-베타 복제효소(Lizardi 등 (1988) Bio/Technology 6:1197), 회전환 복제(Lizardi 등, 미국 특허 제 5,854,033호), 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법 후, 당업자에게 잘 알려진 기술들을 사용한 증폭된 분자의 검출에 의해, 표본 내 mRNA의 핵산 증폭 과정 및/또는 (cDNA를 제조하기 위한) 역전사효소를 포함한다. 이러한 분자들이 매우 적은 수로 존재한다면, 상기 검출 계획들이 핵산 분자들을 검출하는데 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, PCSK9의 발현수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqMan<sup>TM</sup> 시스템)에 의해 측정된다.
- [0567] PCSK9 mRNA의 발현 수준은 막 블롯(예를 들면, 노던, 서던, 도트 등과 같은 혼성화 분석법에 사용됨) 또는 마이크로웰, 표본 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 미국 특허 제 5,770,722호, 제 5,874,219호, 제 5,744,305호, 제 5,677,195호 및 제 5,445,934호를 참조하며, 이는 이후에 본원에 포함된다. PCSK9 발현 수준의 측정은 용액내 핵산 탐침을 사용하는 것을 포함할 수 있다.
- [0568] 바람직한 실시형태에 있어서, mRNA 발현 수준은 분지형 DNA(bDNA) 분석법 또는 실시간 PCR(qPCR)을 사용하여 측정된다. 상기 방법들의 용도는 본원에 설명되고, 실시예에 예시되어 있다.
- [0569] PCSK9 단백질 발현 수준은 단백질 수준의 측정 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 방법들은 예를 들면, 전기영동법, 모세관 전기영동법, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박막 크로마토그래피(TLC), 고분산(hyperdiffusion) 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침강반응, 흡수 분광법, 비색분석법, 분광분석법, 유동세포 분석법, 면역확산법(단일 또는 이중), 면역전기영동법, 웨스턴 블롯팅, 방사면역분석법(RIA), 효소-결합된 면역흡착 분석법(ELISA), 면역형광 분석법, 전기화학발광 분석법 등을 포함한다.
- [0570] 본원에 사용된 "표본"이라는 용어는 피검자 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라 피검자로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직의 집합을 지칭한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 뇌척수액, 타액, 안 유체 등을 포함한다. 조직 표본은 조직, 기관 또는 국소화된 영역으로부터 나온 표본을 포함할 수 있다. 예를 들면, 표본은 특정 기관, 기관의 부분 또는 그러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터



터 유래될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 표본은 간(예컨대, 전 간(whole liver) 또는 간의 특정 분절 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포)으로부터 유래될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 표본"은 피검자로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 실시형태들에 있어서, "피검자로부터 유래된 표본"은 피검자로부터 유래된 간 조직을 지칭한다.

[0571] 본 발명의 방법의 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 RNAi 작용제가 피검자 내의 특정 부위에 전달되도록 피검자에게 투여된다. PCSK9의 발현의 억제 또는 피검자 내의 특정 부위로부터의 유체 또는 조직으로부터 유래된 표본에서 PCSK9 mRNA 또는 PCSK9 단백질의 수준 또는 그의 수준의 변화의 측정을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 상기 부위는 간이다. 상기 부위는 또한 전술된 부위 중 임의의 것으로부터의 세포의 세부항목 또는 하위그룹일 수도 있다. 또한, 상기 부위는 특정 수용체 유형을 발현하는 세포를 포함할 수 있다.

## [0572] V. PCSK9-관련 질환의 치료 또는 예방 방법

[0573] 또한, 본 발명은 PCSK9 유전자 발현을 하향 조절시킴으로써 조절될 수 있는 질병 및 상태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물은 지질혈증, 예를 들어, 고지질혈증 및 다른 형태의 지질 불균형, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 고중성지질혈증 및 이들 질환과 관련된 병적 상태, 예를 들어, 심장 및 순환 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. PCSK9 유전자 발현을 하향 조절함으로써 조절될 수 있는 기타 질병 및 상태는 니만-픽(Niemann-Pick) 질병, 테이-삭스(Tay-Sachs) 질병, 리소좀산 리파제 결핍 및 고체(Gaucher) 질병을 포함하나 이들에 한정되지 않는 리소좀 저장 질환을 포함한다. 상기 방법은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 본 발명의 RNAi 작용제를 피검자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 상기 방법은 유효량의 PCSK9 siRNA를 이형접합 LDLR 유전자형을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0574] PCSK9 유전자의 감소의 효과는 바람직하게는 혈중, 더욱 특별히는 포유류의 혈청 중 LDLc(저밀도 리포단백질 콜레스테롤) 수준의 감소를 야기한다. 일부 실시형태들에 있어서, LDLc 수준은 처리전 수준에 비하여 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소된다.

[0575] 본원에 사용된 "피검자"는 인간 또는 비-인간 동물, 바람직하게는 척추동물, 더욱 바람직하게는 포유류를 포함한다. 피검자는 형질전환 유기체를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 피검자는 인간, 예를 들어, PCSK9-관련 질환을 앓고 있거나, 이것이 발생하기 쉬운 인간이다.

[0576] 본 발명의 방법의 일부 실시형태들에 있어서, PCSK9 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 1주, 2주, 3주 또는 4주 또는 그 이상 동안 감소된다. 예를 들어, 특정 예에서, PCSK9 유전자의 발현은 본원에 기술된 iRNA 작용제의 투여에 의해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 저해된다. 일부 실시형태들에 있어서, PCSK9 유전자는 iRNA 작용제의 투여에 의해 적어도 약 60%, 70% 또는 80% 저해된다. 일부 실시형태들에 있어서, PCSK9 유전자는 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 투여에 의해 적어도 약 85%, 90% 또는 95% 저해된다.

[0577] 본 발명의 RNAi 작용제는 피하, 정맥 내, 근육 내, 안구 내, 기관지 내, 흉막 내, 복강 내, 동맥 내, 림프, 뇌척수 및 그들의 임의의 조합을 포함하나 이들에 한정되지 않는 업계에 공지되어 있는 임의의 투여 방식을 사용하여 피검자에게 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 작용제는 피하 투여된다.

[0578] 일부 실시형태들에 있어서, 투여는 데포 주사를 통한 것이다. 데포 주사는 오랜 시간에 걸쳐서 일관된 방식으로 RNAi 작용제를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는 소기의 효과, 예컨대, PCSK9의 소기의 억제 또는 치료적 또는 예방적 효과를 얻는데 필요한 투여의 빈도를 감소시킬 수 있다. 데포 주사는 더 일관적인 혈청 농도를 제공할 수도 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근육 내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 데포 주사는 피하 주사이다.

[0579] 일부 실시형태들에 있어서, 투여는 펌프를 통한 것이다. 펌프는 외부 펌프 또는 외과적으로 이식된 펌프일 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 펌프는 피하로 이식된 삼투 펌프이다. 기타 실시형태들에 있어서, 펌프는 주입 펌프이다. 주입 펌프는 정맥 내, 피하, 동맥 또는 경막외 주입용으로 이용될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 주입 펌프는 피하 주입 펌프이다. 기타 실시형태들에 있어서, 펌프는 RNAi 작용제를 간에 전달하는 외과적으로 이식된 펌프이다.

[0580] 기타 투여 양식은 경막외, 뇌내, 뇌실내, 비강 투여, 동맥내, 심장내, 골내 주입, 경막내 및 유리체내 및 폐를 포함한다. 투여의 양식은 국소 또는 전신 치료가 요망되는지의 여부에 기초하여 그리고 치료되는 부분에 기초하



여 선택될 수 있다. 투여의 경로 및 부위는 표적하는 것을 향상시키기 위해 선택될 수 있다.

- [0581] 상기 방법은 예를 들어, 적어도 5일, 더욱 바람직하게는 7일, 10일, 14일, 21일, 25일, 30일 또는 40일 동안 PCSK9 mRNA의 수준을 감소시키기에 충분한 용량의 iRNA 작용제를 투여하는 단계; 및 선택적으로, 단일 용량의 제2 dsRNA를 투여하여, 피검자에서 PCSK9 유전자의 발현을 억제하는 단계로서, 제2 단일 용량을 제1 단일 용량을 투여하고 적어도 5일, 더욱 바람직하게는 7일, 10일, 14일, 21일, 25일, 30일 또는 40일 후에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0582] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA 작용제의 용량은 매 4주 1회 이하, 매 3주 1회 이하, 매 2주 1회 이하, 또는 매 1주 1회 이하로 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 투여를 1, 2, 3 또는 6개월, 또는 1년 이상 유지할 수 있다.
- [0583] 다른 실시형태에 있어서, 투여는 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDLc) 수준이 소정 최소 수준, 예컨대 70 mg/dL, 130 mg/dL, 150 mg/dL, 200 mg/dL, 300 mg/dL, 또는 400 mg/dL 초과에 도달하였거나 이를 넘었을 때 제공할 수 있다.
- [0584] 일반적으로 iRNA 작용제는 면역계를 활성화시키지 않으며, 예컨대 TNF-알파 또는 IFN-알파 수준과 같은 시토카인 수준을 증가시키지 않는다. 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 시험관 내 PBMC 분석과 같은 분석에 의해 측정하는 경우, TNF-알파 또는 IFN-알파 수준의 증가는 대조군 dsRNA, 예컨대 PCSK9를 표적으로 하지 않는 대조군 dsRNA로 처리한 대조군 세포의 30%, 20% 또는 10% 미만이다.
- [0585] 예를 들어, 피검자에는 치료량의 iRNA 작용제, 예를 들어, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 2.5 mg/kg의 dsRNA를 투여할 수 있다. iRNA 작용제는 소정의 기간에 걸쳐, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분 또는 25분 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 예를 들어, 규칙적으로 예를 들면, 한달, 두달, 세달, 네달 이상 동안에 격주로(즉, 2 주 마다) 반복된다. 최초 치료 요법 이후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들면, 세달 동안 격주로 투여한 이후에, 투여는 여섯달 또는 1년 이상 동안 한달에 1회 반복될 수 있다. iRNA 작용제의 투여로 인해 예컨대, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 격실 내에서 PCSK9 수준이 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 또는 그 이상 감소할 수 있다.
- [0586] iRNA 작용제의 전체 용량을 투여하기 이전에, 환자는 5% 미만의 주입 반응과 같이 더 적은 용량을 투여받을 수 있으며, 알레르기 반응과 같은 불리한 효과에 대하여 또는 상승된 지질 수준 또는 혈압에 대하여 모니터링될 수 있다. 다른 예에 있어서, 환자는 증가된 시토킨(예컨대, TNF-알파 또는 INF-알파) 수준과 같이 원하지 않는 면역자극 효과에 대하여 모니터링될 수 있다.
- [0587] 치료 또는 방지 효과는 질병 상태의 하나 이상의 매개변수들에 있어서 통계적으로 유의한 개선이 있거나, 달리 예상되는 증상을 악화시키거나 진전시키지 않는 것에 의해 명백해진다. 일례로, 질병의 측정가능한 매개변수에 있어서 적어도 10%의 바람직한 변화 및 바람직하게는, 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 이상은 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 주어진 본 발명의 iRNA 작용제 또는 그러한 iRNA 작용제 제형에 대한 효능은 업계에 알려진 바와 같이 주어진 질병에 대하여 실험적 동물 모델을 이용하여 판단될 수도 있다. 실험적 동물 모델을 이용하는 경우, 치료의 효능은 마커 또는 증상에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되는 경우 입증된다.
- [0588] 일 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들어, 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0589] 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 약 25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

- [0590] 피검자에게 투여되는 RNAi 작용제의 용량은 원하는 수준의 PCSK9 유전자 저해(예를 들면, PCSK9 mRNA 저해, PCSK9 단백질 발현 또는 지질 수준의 감소에 기초하여 측정됨) 또는 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 얻기 위해 특정 용량의 위험 및 이익의 균형을 맞추고 동시에 원치않는 부작용을 피하기 위해 조정될 수 있다.
- [0591] 일부 실시형태에 있어서, RNAi 작용제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 반복된 또는 빈번한 주입을 용이하게 하길 원한다면, 전달 장치, 예를 들면 펌프, 반-영구적 스텐트(예를 들면, 정맥내, 복강내, 수조내 또는 관절내), 또는 저장소(reservoir)의 이식이 바람직하다. 일부 실시형태에서, 차후 투여량의 수 또는 양은 원하는 효과의 달성, 예를 들면 PCSK9 유전자의 억제, 또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들면 고콜레스테롤혈증의 증상의 감소에 의존한다. 일부 실시형태에서, RNAi 작용제는 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들면, RNAi 작용제는 1주일에 1회, 1주일에 2회, 1주일에 3회, 1주일에 4회, 또는 1주일에 5회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 스케줄은 규칙적으로 간격을 둔 투여, 예를 들면 1시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 매주, 격주로 또는 매월로 간격을 둔 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 스케줄은 자주 투여한 후, 장시간동안 작용제를 투여하지 않는 것을 포함한다. 예를 들면, 스케줄은 비교적 짧은 시간내에(예를 들면, 약 6시간마다, 약 12시간마다, 약 24시간마다, 약 48시간마다 또는 약 72시간마다) 투여되고, 그 후 장시간동안(예를 들면, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주 또는 약 8주) RNAi 작용제가 투여되지 않는 초기 투여셋트를 포함한다. 한 실시형태에서, RNAi 작용제는 초기에 1시간마다 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매일, 1주일마다, 격주로 또는 매월) 투여된다. 다른 실시형태에서, RNAi 작용제는 초기에 매일 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매주, 격주, 또는 매월) 투여된다. 특정 실시형태에서, 더 긴 간격은 시간이 지남에 따라 늘어나거나, 또는 원하는 효과의 달성에 기초하여 결정된다. 특정 실시형태에서, RNAi 작용제는 제1 주 동안 매일 1회 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매주 투여를 시작한다. 다른 특정 실시형태에서, RNAi 작용제는 제1 주 동안 하루 걸러 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매주 투여를 시작한다.
- [0592] 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 주 2회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 1 mg/kg의 용량으로 주 2회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 2 mg/kg의 용량으로 주 2회 투여된다.
- [0593] 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 2주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 1 mg/kg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 2 mg/kg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0594] 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 주 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 0.5 mg/kg의 용량으로 주 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 1 mg/kg의 용량으로 주 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 2 mg/kg의 용량으로 주 1회 투여된다.
- [0595] 일부 실시형태들에 있어서, RNAi 작용제는 가까이 이격된 "로딩기"의 투여를 포함하며 "유지기"로 이어질 수 있는 투여 요법으로 투여되며, RNAi 작용제는 보다 길게 이격된 간격으로 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 로딩기는 제1 주 동안 RNAi 작용제의 5회의 매일의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 유지기는 RNAi 작용제의 주 1회 또는 2회의 투여를 포함한다. 추가의 실시형태에 있어서, 유지기는 5주 동안 지속된다. 일 실시형태에 있어서, 로딩기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 5회 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 유지기는 2 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg의 용량을 주 1회, 2회 또는 3회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 개월마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여하는 것을 포함한다.
- [0596] 이들 스케줄 중 임의의 것은 선택적으로 1회 또는 그 이상의 반복으로 반복될 수 있다. 반복 횟수는 원하는 효과의 달성, 예를 들면 PCSK9 유전자의 저해의 달성 및/또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들면 혈청 콜레스테롤 수준의 감소 또는 고콜레스테롤혈증의 증상의 감소에 따라 다를 수 있다.
- [0597] 추가의 실시형태들에 있어서, siRNA의 투여는 추가의 치료제와 병용하여 투여된다. siRNA 및 추가의 치료제는 예를 들어 비경구적으로 동일한 조성물로 병용하여 투여될 수 있거나, 추가의 치료제는 개별 조성물의 일부로서 또는 본원에 기술된 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0598] 추가의 치료제의 예는 지질 질환, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 아테로마성 동맥 경화증 또는 이상지질혈증을 치료하는 것으로 공지되어 있는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에서 특징적인 siRNA는 예컨대 HMG-CoA 환원 효소 억제제(예컨대 스타틴), 피브레이트, 담즙산 격리제, 니아신, 항혈소판제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제(예컨대 로사르탄 포타슘, 예컨대 Merck & Co.의 Cozaar®), 아실CoA 콜레스테롤

아세틸트랜스퍼라아제(ACAT) 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제, 미세스체 트리글리세리드 전달 단백질(MTTP) 억제제, 콜레스테롤 조정제, 담즙산 조정제, 폐록시숨 증식 활성화 수용체(PPAR) 효능제, 유전자 기반 치료, 복합 혈관 보호제(예컨대 Atherogenics의 AGI-1067), 당단백질 IIb/IIIa 저해제, 아스피린 또는 아스피린 유사 화합물, IBAT 저해제(예컨대 Shionogi의 S-8921), 스쿠알렌 합성효소 억제제 또는 단백질 화학유인 단백질(MCP)-I 저해제와 함께 투여할 수 있다. HMGCoA 환원효소 저해제의 예에는 아토바스타틴(Pfizer의 Lipitor®/Tahor/Sortis/Torvast/Cardyl), 프라바스타틴(Bristol-Myers Squibb의 Pravachol, Sankyo의 Mevalotin/Sanaprav), 심바스타틴(Merck의 Zocor®/Sinvacor, Boehringer Ingelheim의 Denan, Banyu의 Lipovas), 로바스타틴(Merck의 Mevacor/Mevinacor, Bexal의 Lovastatina, Cepa; Schwarz Pharma의 Liposcler), 플루바스타틴(Novartis의 Lescol®/Locol/Lochol, Fujisawa의 Cranoc, Solvay의 Digaril), 세리바스타틴(Bayer의 Lipobay/GlaxoSmithKline의 Baycol), 로수바스타틴(AstraZeneca의 Crestor®) 및 피타바스타틴(itavastatin/risivastatin)(Nissan Chemical, Kowa Kogyo, Sankyo, 및 Novartis)이 포함된다. 피브레이트의 예에는 예컨대 베자피브레이트(예컨대, Roche의 Befizal®/Cedur®/Bezalip®, Kissei의 Bezatol), 클로피브레이트(예컨대, Wyeth의 Astromid-S®), 페노피브레이트(예컨대, Fournier의 Lipidil/Lipantil, Abbott의 Tricor®, Takeda의 Lipantil, 제네릭스 제품들), 젬피브로질(예컨대, Pfizer의 Lopid/Lipur) 및 시프로피브레이트(Sanofi-Synthelabo의 Modalim®)가 포함된다. 담즙산 격리제의 예에는 예컨대 콜레스티라민(Bristol-Myers Squibb의 Quesstran® 및 Quesstran Light™), 콜레스티폴(예컨대, Pharmacia의 Colestid), 및 콜레벨람(Genzyme/Sankyo의 WelChol™)이 포함된다. 니아신 치료의 예에는 예컨대 즉시 방출형 제형, 예컨대 Aventis의 Nicobid, Upsher-Smith의 Niacor, Aventis의 Nicolar 및 Sanwakagaku의 Perycit이 포함된다. 니아신 서방형 제형에는 예컨대 Kos Pharmaceutical의 Niaspan 및 Upsher-Smith의 SIO-Niacin이 포함된다. 항혈소판제의 예에는 예컨대 아스피린(예컨대, Bayer의 아스피린), 클로피도그렐(Sanofi-Synthelabo/Bristol-Myers Squibb의 Plavix), 및 티클로피딘(예컨대, Sanofi-Synthelabo의 Ticlid 및 Daiichi의 Panaldine)이 포함된다. PCSK9를 표적으로 하는 dsRNA와 병용하는데 유용한 다른 아스프린 유사 화합물에는 예컨대 Asacard(서방형 아스피린, Pharmacia) 및 Pamicogrel (Kanebo/Angelini Ricerche/CEPA)이 포함된다. 안지오텐신 전환효소 억제제의 예에는 예컨대 라미프릴(예컨대, Aventis의 Altace) 및 에날라프릴(예컨대, Merck & Co.의 Vasotec)이 포함된다. 아실 CoA 콜레스테롤 아세틸트랜스퍼라아제(ACAT) 억제제의 예에는 예컨대 아바시미베(Pfizer), 에플루시미베(BioMeieux Pierre Fabre/Eli Lilly), CS-505(Sankyo 및 Kyoto), 및 SMP-797(Sumito)이 포함된다. 콜레스테롤 흡수 억제제의 예에는 예컨대 에체티미베(Merck/Schering-Plough Pharmaceutical의 Zetia®) 및 Pamaqueside(Pfizer)가 포함된다. CETP 저해제의 예에는 예컨대 Torcetrapib(CP-529414로도 불림, Pfizer), JTT-705(Japan Tobacco), 및 CETi-I(Avant Immunotherapeutics)가 포함된다. 미세스체 트리글리세리드 전달 단백질(MTTP) 억제제의 예에는 예컨대 임폴리타피드(Bayer), R-103757(Janssen), 및 CP-346086(Pfizer)이 포함된다. 다른 콜레스테롤 조정제의 예에는 예컨대 NO-1886(Otsuka/TAP Pharmaceutical), CI-1027(Pfizer), 및 WAY-135433(Wyeth-Ayerst)이 포함된다.

[0599]

예시적인 담즙산 조정제에는 예컨대 HBS-107(Hisamitsu/Banyu), Btg-511(British Technology Group), BARI-1453(Aventis), S-8921(Shionogi), SD-5613(Pfizer) 및 AZD-7806(AstraZeneca)이 포함된다. 폐록시숨 증식 활성화 수용체(PPAR) 효능제의 예에는 예컨대 테사글리타자르(AZ-242)(AstraZeneca), 네토글리타존(MCC-555)(Mitsubishi/Johnson & Johnson), GW-409544(Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), GW-501516(Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), LY-929(Ligand Pharmaceuticals 및 Eli Lilly), LY-465608(Ligand Pharmaceuticals 및 Eli Lilly), LY-518674(Ligand Pharmaceuticals 및 Eli Lilly), 및 MK-767(Merck 및 Kyorin)이 포함된다. 유전자-기반 치료의 예에는 예컨대 AdGWEF121.10(GenVec), ApoA1(UCB Pharma/Groupe Fournier), EG-004(Trinam)(Ark Therapeutics), 및 ATP-결합 카세트 트랜스포터-A1(ABCA1)(CV Therapeutics/Incyte, Aventis, Xenon)이 포함된다. 당단백질 IIb/IIIa 억제제의 예에는 예컨대 록시피반(DMP754로도 불림, Bristol-Myers Squibb), 간토피반(Merck KGaA/Yamanouchi), 및 크로마피반(Millennium Pharmaceuticals)이 포함된다. 스쿠알렌 합성효소 억제제의 예에는 예컨대 BMS-1884941(Bristol-Myers Squibb), CP-210172(Pfizer), CP-295697(Pfizer), CP-294838(Pfizer), 및 TAK-475(Takeda)가 포함된다. MCP-I 억제제의 예에는 예컨대 RS-504393(Roche Bioscience)이 포함된다. 항죽상경화제 B0-653(Chugai Pharmaceuticals), 및 니코틴산 유도체 니클린(Yamanouchi Pharmaceuticals)도 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA와 병용 투여하기 적합하다. PCSK9를 표적으로 하는 dsRNA와 투여하기 적합한 병용 치료의 예에는 예컨대 아드비코르(니아신/로바스타틴, Kos Pharmaceuticals), 암로디핀/아토바스타틴(Pfizer), 및 에체티미베/심바스타틴(예컨대, Vytorin® 10/10, 10/20, 10/40, 및 10/80 정제, Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)이 포함된다. PCSK9를 표적으로 하는 dsRNA와 함께 투여하기 적합한 고콜레스테롤혈증 치료용 제제에는 예컨대 로바

스타틴, 니아신 Altoprev® 서방형 정제(Andrx Labs), 로바스타틴 Caduet® 정제(Pfizer), 암로디핀 베실레이트, 아토바스타틴 칼슘 Crestor® 정제(AstraZeneca), 로수바스타틴 칼슘 Lescol® 캡슐(Novartis), 플루바스타틴 나트륨 Lescol®(Reliant, Novartis), 플루바스타틴 나트륨 Lipitor® 정제(Parke-Davis), 아토바스타틴 칼슘 Lofibra® 캡슐(Gate), 니아스판 서방형 정제(Kos), 니아신 프라바콜 정제(Bristol-Myers Squibb), 프라바스타틴 나트륨 Tricor® 정제(Abbott), 페노피브레이트 Vytorin® 10/10 정제(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), 에제티미베, 심바스타틴 WelChol™ 정제(Sankyo), 콜레세벨람 히드로클로라이드 Zetia® 정제(Schering), 에제티미베 Zetia® 정제(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), 및 에제티미베 Zocor® 정제(Merck)가 포함된다.

[0600] 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 에제티미베/심바스타틴 병용제(예컨대 Vytorin®(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals))와 함께 투여된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제를 환자에게 투여한 후 추가의 치료제를 환자에게 투여한다(또는 반대로). 다른 실시형태에 있어서, iRNA 작용제 및 추가의 치료제를 동시에 투여한다.

[0601] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 최종 사용자, 예컨대 돌보미 또는 피검자에게 본원에 기재된 iRNA 작용제를 투여하는 방식에 대한 지시 방법을 제공하는 것을 특징으로 한다. 이 방법에는 선택적으로 iRNA 작용제의 하나 이상의 용량을 최종 사용자에게 제공하고, 최종 사용자에게 본원에 기재된 요법으로 iRNA 작용제를 투여하도록 지시하여 최종 사용자에게 지침을 주는 것이 포함된다.

[0602] 다른 양태에 있어서, 본 발명에서는 환자의 LDL 저하, HDL 저하 없는 LDL 저하, ApoB 저하, 또는 전체 콜레스테롤 저하에 대한 필요성에 근거하여 환자를 선택함으로써 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법에는 예컨대 실질적으로 HDL 수준을 저하시키지 않으면서 환자의 LDL 수준 또는 ApoB 수준을 낮추기 충분한 양으로 siRNA를 환자에게 투여하는 것이 포함된다.

[0603] 유전적 소인은 표적 유전자 관련 질병, 예를 들어, 고지질혈증의 발생에서 역할을 수행한다. 따라서, siRNA를 필요로 하는 환자는 가족력을 고려함으로써, 또는 예를 들어, 하나 이상의 유전자 마커 또는 변이체에 대한 스크리닝에 의해 확인할 수 있다. 고지질혈증에 수반되는 유전자의 예에는 예를 들어, LDL 수용체(LDLR), 아포리포단백질(ApoA1, ApoB, ApoE 등), 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP), 리포단백질 리파제(LPL), 간의 리파제(LIPC), 내피 리파제(EL), 레시틴콜레스테릴 아실트랜스퍼라제(LCAT)가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0604] 의사, 간호사 또는 가족 구성원과 같은 건강관리 제공자는 본 발명의 iRNA 작용제를 처방하거나 투여하기 전에 가족력을 고려할 수 있다. 또한, 시험을 수행하여, 유전형 또는 표현형을 측정할 수 있다. 예를 들어, PCSK9 dsRNA를 환자에게 투여하기 전에, DNA 시험을 환자로부터의 표본, 예를 들어, 혈액 표본에서 수행하여, PCSK9 유전형 및/또는 표현형을 확인할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 관련 유전형 및/또는 표현형, 예를 들어, LDLR 유전형을 확인하기 위한 시험을 수행한다. LDLR 유전자의 유전자 변이체의 예는 업계에서, 예를 들어, 참조로 포함되는 하기의 문헌에서 찾을 수 있다: Costanza et al (2005) Am J Epidemiol. 15;161(8):714-24; Yamada 등 (2008) J Med Genet. Jan;45(1):22-8, Epub 2007 Aug 31; 및 Boes et al (2009) Exp. Gerontol 44: 136-160, Epub 2008 Nov 17.

## [0605] VI. 키트

[0606] 본 발명은 또한, 본 발명의 방법 중 임의의 것을 수행하고/수행하거나 iRNA 작용제를 사용하기 위한 키트들을 제공한다. 상기 키트들은 1개 또는 그 이상의 RNAi 작용제(들) 및 사용설명서, 예를 들면 세포를 PCSK9 발현 억제에 효과적인 양으로 RNAi 작용제(들)과 접촉시킴으로써, 세포내 PCSK9 발현을 억제하기 위한 설명서를 포함한다. 키트는 세포를 RNAi 작용제와 접촉시키기 위한 수단(예를 들면, 주사장치), 또는 PCSK9 억제를 측정하기 위한 수단(예를 들면, PCSK9 mRNA 또는 TTR 단백질의 억제 측정 수단)을 선택적으로 추가로 포함할 수 있다. PCSK9 억제를 측정하기 위한 상기 수단들은 혈장 표본과 같은 피검자로부터 표본을 얻기 위한 수단을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 피검자에게 RNAi 작용제(들)를 투여하기 위한 수단 또는 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 측정하기 위한 수단을 선택적으로 추가로 포함할 수 있다.

[0607] 달리 정의되지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의하여 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 방법 및 물질과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 발명에 특징된 iRNA 및 방법의 실제 또는 시험에 이용될 수 있다고 하더라도, 적당한 방법 및 물질은 하기에 기술되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다. 상충이 있는 경우, 정의를 포함하여, 본 명세서가 우세할 것이다. 또한, 물질, 방



법 및 실시예는 예시적인 것일 뿐이며 한정되는 의도는 아니다.

- [0608] **실시예**
- [0609] **재료 및 방법**
- [0610] 하기의 재료 및 방법을 실시예에서 사용하였다.
- [0611] *ABI 고효율 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, 포스터 시티, 캘리포니아, Cat #4368813)을 이용한 cDNA 합성*
- [0612] 반응마다 2  $\mu$ l 10X 완충제, 0.8  $\mu$ l 25 $\times$  dNTP, 2  $\mu$ l 랜덤 프라이머, 1  $\mu$ l 역전사효소, 1  $\mu$ l RNase 억제제 및 3.2  $\mu$ l H<sub>2</sub>O의 마스터 믹스를 10  $\mu$ l의 전체 RNA에 첨가하였다. cDNA를 하기 단계들을 통해 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열 사이클러(허큘레스, 캘리포니아)를 이용하여 생성하였다: 25°C 10 분, 37°C 120 분, 85°C 5 초, 4°C 유지.
- [0613] *세포 배양 및 전달감염:*
- [0614] Hep3B, HepG2 또는 HeLa 세포(ATCC, 머내서스, 버지니아)를 트립신처리에 의하여 플레이트로부터 방출시키기 전에 10% FBS 및 글루타민(ATCC)이 보충된 권고된 배지(ATCC) 내에서 5% CO<sub>2</sub>의 분위기 하에 37°C에서 컨플루언스(confluence) 근처까지 성장시켰다. 96-웰 플레이트 형식에서 스크리닝되는 듀플렉스에 대하여, 전달감염은, 웰(Invitrogen, 칼스배드 캘리포니아 카탈로그 번호 13778-150)당 리포펙타민 RNAiMax 0.25  $\mu$ l 및 Opti-MEM 44.75  $\mu$ l을 96-웰 플레이트 내에 웰당 각 siRNA 듀플렉스 5  $\mu$ l에 첨가하여 수행하였다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 배양하였다. 이후, 약 2  $\times 10^4$  개 세포를 포함하는 항생제 없는 완전 성장 배지 50  $\mu$ l를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 384-웰 형식으로 스크리닝되는 듀플렉스에 대하여, 5  $\mu$ l의 Opti-MEM에 및, 0.1  $\mu$ l의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, 칼스배드 캘리포니아, 카탈로그 번호 13778-150)를 개별 웰당 각 siRNA 듀플렉스 5  $\mu$ l와 혼합하였다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 15분 동안 배양한 다음, 약 8 $\times 10^3$  개 세포를 포함하는 항생제 없는 완전 성장 배지 40  $\mu$ l를 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전 24시간 동안 배양하였다. 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.1 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였으며, 용량 반응 실험을 2nM에서 시작하여 8 X 5배 단계 희석을 사용하여 행하였다.
- [0615] *자유 흡수 전달감염(Free uptake transfection)*
- [0616] PBS 내에 각각의 GalNac 콘쥬게이트된 siRNA 5  $\mu$ l를 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 In Vitro Gro CP 배지(In Vitro Technologies-Celsis, Baltimore, MD) 95  $\mu$ l에 재현탁된 3 $\times 10^4$  개의 새로 해동된 저온보존된 시노물구스 원숭이 간세포와 합하거나, 384 웰 플레이트 형식에 대해서는 5  $\mu$ l의 siRNA 및 1.2 $\times 10^3$  개 세포를 함유하는 45  $\mu$ l의 배지였다. 혼합물을 5% CO<sub>2</sub>의 분위기의 37°C에서 약 24 시간 동안 배양하였다. siRNA들은 단일 용량 실험에 대해 500 내지 0.1 nM의 다중 농도로 시험하고, 용량 반응 실험을 위해서는 500 nM에서 시작하는 8 $\times 5$ -배 단계 희석을 사용하여 시험하였다.
- [0617] *DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, 부품 번호: 610-12)를 이용한 전체 RNA 분리:*
- [0618] 세포를 용해/결합 완충제 150  $\mu$ l 내에 수거하고 용해하였으며, 이후 에펜도르프 열믹서(혼합 속도는 공정 내내 동일하였다)를 이용하여 850 rpm으로 5 분 동안 혼합하였다. 자기 비드 10 마이크로리터 및 80  $\mu$ l 용해/결합 완충제 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고 1분 동안 혼합하였다. 자기 스탠드를 이용하여 자기 비드를 포획하고, 비드를 호트리지 않으면서 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 이후에, 용해된 세포를 남아있는 비드에 첨가하고 5 분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거한 이후에, 자기 비드를 150  $\mu$ l 세척 완충제 A로 2 회 세척하였으며 1 분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고 상청액을 제거하였다. 이후, 비드를 150  $\mu$ l 세척 완충제 B로 세척하고, 포획하였으며, 상청액은 제거하였다. 다음으로, 비드는 150  $\mu$ l 용리 완충제로 세척하고, 포획하였으며, 상청액은 제거하였다. 비드는 2 분 동안 건조되도록 하였다. 건조 이후에, 용리 완충제 50  $\mu$ l를 첨가하고 70°C에서 5 분 동안 혼합하였다. 비드는 자석상에서 5 분 동안 포획하였다. 상청액 50  $\mu$ l를 제거하고, 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.
- [0619] 384-웰 형식을 위하여, 50  $\mu$ l의 용해/결합 완충제의 첨가에 의해 세포를 1분 동안 용해시켰다. 웰당 2  $\mu$ l의 자기 비드를 사용하였다. 요구되는 비드의 부피를 나누고, 자기 스탠드에 포획하고, 비드 저장 용액을



제거하였다. 그 다음, 비드를 요구되는 부피의 용해/결합 완충제(웰당 25  $\mu$ l)에 재현탁화시키고, 25  $\mu$ l의 비드 현탁액을 용해된 세포에 첨가하였다. 용해물-비드 혼합물을 설정 #7에서 VibraTransaltor(UnionScientific Corp., Randallstown, MD)에서 10분 동안 배양하였다. 이후에, 비드를 자기 스탠드를 사용하여 포획하고, 상청액을 제거하고, 비드를 90  $\mu$ l의 완충제 A로 1회 세척한 다음, 90  $\mu$ l의 완충제 B를 사용한 단일의 세척 단계 및 100  $\mu$ l의 용리 완충제로 이어졌다. 비드를 약 1분 동안 각 세척 완충제에서 침지시켰다(수반되는 혼합 없음). 최종 세척 단계 후에, 비드를 70°C에서 5분 동안 15  $\mu$ l의 용리 완충제에 재현탁화시킨 다음, cDNA 합성 및/또는 정제된 RNA 보관(-20°C)을 위하여 비드 포획 및 상청액(최대 8  $\mu$ l)의 제거로 이어졌다.

[0620] 실시간 PCR:

[0621] cDNA 2  $\mu$ l를 384 웰 플레이트들(Roche cat # 04887301001) 내에서 웰마다 인간 세포에 대하여 0.5  $\mu$ l의 인간 GAPDH TaqMan 탐침(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5  $\mu$ l의 인간 PCSK9 TaqMan 탐침(Applied Biosystems cat # Hs03037355\_m1) 또는 시노물구스 세포에 대하여 0.5  $\mu$ l의 시노물구스 GAPDH 커스텀(custom) TaqMan 분석(150nM cyno GAP F 프라이머-5'GCATCCTGGGCTACTGA(SEQ ID NO: 5); 150nM 사이노 GAP R 프라이머-5'-TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC(SEQ ID NO: 6) 250nM cyno GAP 탐침- 5'-5HEX-CCAGGTGGTCTCCTCC-BHQ1-Q-3'(SEQ ID NO: 7)), 0.5  $\mu$ l 시노물구스 PCSK9 커스텀 TaqMan 분석(900nM cyno PCSK9 F 프라이머 5'-ACGTGGCTGGCATTGCA(SEQ ID NO: 8); 900nM cyno PCSK9 R 프라이머 5'-AAGTGGATCAGTCTCGCCTCAA(SEQ ID NO: 9); 250nM cyno PCSK9 탐침 5'-6FAM-CATGATGCTGTCTGCCGAGCCG-BHQ1-Q-3'(SEQ ID NO: 10)), 및 5  $\mu$ l의 라이트사이클러(Lightcycler) 480 탐침 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 실시간 PCR은  $\Delta\Delta C_t$ (RQ) 분석법을 이용하는 Roche LC480 Real Time PCR system (Roche)에서 수행하였다. 달리 표시되지 않으면, 각각의 듀플렉스는 2 가지 독립된 전달감염에서 시험하였으며, 각각의 전달감염을 2벌로 분석하였다.

[0622] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 실시간 데이터를  $\Delta\Delta C_t$  방법을 이용하여 분석하였으며 10 nM AD-1955로 전달감염된 세포 또는 모의 전달감염된 세포로 수행된 분석법에 정규화시켰다. 자유 흡수 분석을 위하여, 데이터를 PBS 또는 GalNAc-1955(실험 화합물을 위해 사용된 가장 높은 농도) 처리 세포로 정규화시켰다. IC<sub>50</sub>을 XLFit를 이용한 4 매개변수 피팅 모델을 이용하여 계산하였으며, 동일한 용량 범위에 걸쳐서 또는 그 자체의 최저 용량으로 AD-1955로 전달감염된 세포로 정규화시켰다.

[0623] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다: 센스: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 11); 및 안티센스: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID NO: 12).

[0624] 표 B: 핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오타이드 단량체의 약어

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Ab	베타-L-아데노신-3'-포스페이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cb	베타-L-시티딘-3'-포스페이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gb	베타-L-구아노신-3'-포스페이트
Gbs	베타-L-구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
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 뉴클레오타이드(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
dT	2'-데옥시티미딘
dTs	2'-데옥시티미딘-3'-포스포로티오에이트
dU	2'-데옥시우리딘
s	포스포로티오에이트 결합
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도테카노일]-4-히드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬) <sub>3</sub>
(Aeo)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스페이트
(Aeos)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
(Geo)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스페이트
(Geos)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
(Teo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
(Teos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
(m5Ceo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'-포스페이트
(m5Ceos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
(A3m)	3'-O-메틸아데노신-2'-포스페이트
(A3mx)	3'-O-메틸-자일로푸라노실아데노신-2'-포스페이트
(G3m)	3'-O-메틸구아노신-2'-포스페이트
(G3mx)	3'-O-메틸-자일로푸라노실구아노신-2'-포스페이트
(C3m)	3'-O-메틸시티딘-2'-포스페이트
(C3mx)	3'-O-메틸-자일로푸라노실시티딘-2'-포스페이트

[0625]

(U3m)	3'-O-메틸우리딘-2'-포스페이트
(U3mx)	3'-O-메틸자일로우리딘-2'-포스페이트
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(pshe)	히드록시에틸포스포로티오에이트
(Uhd)	2'-O-헥사데실-우리딘-3'-포스페이트
(Tgn)	티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Cgn)	시티딘-글리콜 핵산(GNA)
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(Ggn)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(Agn)	아데노신-글리콜 핵산(GNA)
P	5'-포스페이트
(m5Cam)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)-5-메틸시티딘-3'-포스페이트
(m5Cams)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)-5-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
(Tam)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)티미딘-3'-포스페이트
(Tams)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)티미딘-3'-포스포로티오에이트
(Aam)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)아데노신-3'-포스페이트
(Aams)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)아데노신-3'-포스포로티오에이트
(Gam)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)구아노신-3'-포스페이트
(Gams)	2'-O-(N-메틸아세트아미드)구아노신-3'-포스포로티오에이트
(Uvh)	2'-O-(1-헥실-4-메틸렌-1,2,3-트리아졸릴)-우리딘-3'-포스페이트
(Avh)	2'-O-(1-헥실-4-메틸렌-1,2,3-트리아졸릴)-아데노신-3'-포스페이트
(Gvh)	2'-O-(1-헥실-4-메틸렌-1,2,3-트리아졸릴)-구아노신-3'-포스페이트
(Cyh)	2'-O-(1-헥실-4-메틸렌-1,2,3-트리아졸릴)-시티딘-3'-포스페이트

[0626]

[0627] 실시예 1. GalNAc-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드의 합성

[0628] 상술된 기술을 사용하여 PCSK9 mRNA의 서열에 걸쳐 있는 일련의 siRNA 듀플렉스를 설계하고, 합성하고, 센스 가닥의 3'-말단에서 3가 GalNAc와 콘주게이트시켰다. 이들 듀플렉스의 서열은 표 1에 나타나 있다. 또한, 이들 동일한 서열을 다양한 뉴클레오티드 변형과 함께 합성하고, 3가 GalNAc와 콘주게이트시켰다. 변형된 듀플렉스의 서열은 표 2에 나타나 있다.

[0629] 표 1. PCSK9 비변형 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53649.1	A-110542.1	CGAGGACGGCGACUACGAGGA	13	A-109239.2	UCCUCGUAGUCGCCGUCCUCGUC	234	459	481
AD-53661.1	A-110544.1	ACCGCUGCGCCAAGGAUCCGU	14	A-109243.2	ACGGAUCCUUGGCGCAGCGUGG	235	554	576
AD-53667.1	A-110545.1	GCUGCGCCAAGGAUCCUGGA	15	A-109245.2	UCCACGGAUCCUUGGCGCAGCGG	236	557	579
AD-53679.1	A-110547.1	CUACGUGGUGGUGCUGAAGGA	16	A-109249.2	UCCUUCAGCACCAACGUAAGGU	237	591	613
AD-53685.1	A-110548.1	CCCGCCGGGGAUACCUACCA	17	A-109251.2	UGGUGAGGUAUCCCGCGGGCA	238	668	690
AD-53691.1	A-110549.1	CCGCGGGGAUACCUACCAA	18	A-109253.2	UUGGUGAGGUAUCCCGCGGGC	239	669	691
AD-53650.1	A-110550.1	GCCGGGGAUACCUACCAAGA	19	A-109255.2	UCUUGGUGAGGUAUCCCGCGG	240	671	693
AD-53656.1	A-110551.1	CCGGGGAUACCUACCAAGAU	20	A-109257.2	AUCUUGGUGAGGUAUCCCGCG	241	672	694
AD-53668.1	A-110553.1	AUACCUACCAAGAUCUGCA	21	A-109261.2	UGCAGGAUCUUGGUGAGGUAUCC	242	678	700
AD-53674.1	A-110554.1	CACCAAGAUCCUGCAUGUCUU	22	A-109263.2	AAGACAUGCAGGAUCUUGGUGAG	243	684	706
AD-53680.1	A-110555.1	CAAGAUCCUGCAUGUCUCCA	23	A-109265.2	UGGAAGACAUGCAGGAUCUUGGU	244	687	709
AD-53692.1	A-110557.1	GUUGCCCCAUGUCGACUACAU	24	A-109269.2	AUGUAGUCGACAUGGGGCAACUU	245	768	790
AD-53651.1	A-110558.1	GCCCCAUGUCGACUACUCCA	25	A-109271.2	UCGAUGUAGUCGACAUGGGGCAA	246	771	793
AD-53657.1	A-110559.1	CCAUGUCGACUACUACGAGGA	26	A-109273.2	UCCUCGAUGUAGUCGACAUGGGG	247	774	796
AD-53663.1	A-110560.1	UCGACUACUACGAGGAGGACU	27	A-109275.2	AGUCCUCCUGCAUGUAGUCGACA	248	779	801
AD-53669.1	A-110561.1	ACUACUACGAGGAGGACUCCU	28	A-109277.2	AGGAGUCCUCCUGCAUGUAGUCG	249	782	804
AD-53675.1	A-110562.1	UACAUACGAGGAGGACUCCU	29	A-109279.2	AGAGGAGUCCUCCUGCAUGUAGU	250	784	806
AD-53681.1	A-110563.1	UCGAGGAGGACUCCUUGUCU	30	A-109281.2	AGACAGAGGAGUCCUCCUGAUG	251	788	810
AD-53687.1	A-110564.1	CGAGGAGGACUCCUUGUCUU	31	A-109283.2	AAGACAGAGGAGUCCUCCUGAU	252	789	811
AD-53693.1	A-110565.1	GUACCGGGCGGAUAAUACCA	32	A-109285.2	UGGUAUUAUCCCGCCGGUACCG	253	855	877
AD-53652.1	A-110566.1	CCUGGUGGAGGUGUAUCCU	33	A-109287.2	AGGAGAUACACCUCCACCAGGCU	254	894	916
AD-53658.1	A-110567.1	CUGGUGGAGGUGUAUCCUA	34	A-109289.2	UAGGAGAUACACCUCCACCAGGC	255	895	917
AD-53664.1	A-110568.1	GGUGGAGGUGUAUCCUAGA	35	A-109291.2	UCUAGGAGAUACACCUCCACCAG	256	897	919

[0630]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53670.1	A-110569.1	UGGAGGUGUAUCCUAGACA	36	A-109293.2	UGUCUAGGAGAUACACCUCCACC	257	899	921
AD-53676.1	A-110570.1	AGGUGUAUCCUAGACACCA	37	A-109295.2	UGGUGUCUAGGAGAUACACCUCC	258	902	924
AD-53682.1	A-110571.1	GUAUCUCCUAGACACAGCAU	38	A-109297.2	AUGCUGGUGUCUAGGAGAUACAC	259	906	928
AD-53688.1	A-110572.1	UAUCUCCUAGACACAGCAUA	39	A-109299.2	UAUGCUGGUGUCUAGGAGAUACA	260	907	929
AD-53694.1	A-110573.1	UCUCCUAGACACAGCAUACA	40	A-109301.2	UGUAUGCUGGUGUCUAGGAGAU	261	909	931
AD-53653.1	A-110574.1	UCCUAGACACAGCAUACAGA	41	A-109303.2	UCUGUAUGCUGGUGUCUAGGAGA	262	911	933
AD-53659.1	A-110575.1	AGACACAGCAUACAGAGUGA	42	A-109305.2	UCACUCUGUAUGCUGGUGUCUAG	263	915	937
AD-53665.1	A-110576.1	CACAGCAUACAGAGUACCA	43	A-109307.2	UGGUCACUCUGUAUGCUGGUGUC	264	918	940
AD-53671.1	A-110577.1	UACAGAGUACACCGGAAA	44	A-109309.2	UUUCCCGGUGGUCACUCUGUAUG	265	926	948
AD-53677.1	A-110578.1	ACAGAGUGACACCGGAAAU	45	A-109311.2	AUUUCCCGGUGGUCACUCUGUAU	266	927	949
AD-53683.1	A-110579.1	GAGUGACCACCGGAAUUCGA	46	A-109313.2	UCGAUUUCCCGGUGGUCACUCUG	267	930	952
AD-53689.1	A-110580.1	GGAAUUCGAGGCGAGGUCAU	47	A-109315.2	AUGACCCUGCCUCGAUUUCCCG	268	942	964
AD-53695.1	A-110581.1	AAUCGAGGCGAGGUCAUGGU	48	A-109317.2	ACCAUGACCCUGCCUCGAUUUUC	269	945	967
AD-53654.1	A-110582.1	GCAGGUGUAUGGUACCGACU	49	A-109319.2	AGUCGGUGACCAUGACCCUGCCC	270	953	975
AD-53660.1	A-110583.1	CAGGUGUAUGGUACCGACUU	50	A-109321.2	AAGUCGGUGACCAUGACCCUGCC	271	954	976
AD-53666.1	A-110584.1	GGUCAUGGUACCGACUUCGA	51	A-109323.2	UCGAAGUCGGUGACCAUGACCCU	272	957	979
AD-53672.1	A-110585.1	UCAUGGUACCGACUUCGAGA	52	A-109325.2	UCUCGAAGUCGGUGACCAUGACC	273	959	981
AD-53678.1	A-110586.1	AGGACGGGACCCGCUUCCACA	53	A-109327.2	UGUGGAAGCGGUGCCGUCCUCC	274	992	1014
AD-53684.1	A-110587.1	CGGGACCCGCUUCCACAGACA	54	A-109329.2	UGUCUGUGGAAGCGGUGCCGUC	275	996	1018
AD-53690.1	A-110588.1	UCCACAGACAGGCCAGCAAGU	55	A-109331.2	ACUUGCUGGCCUGUCUGUGGAAG	276	1007	1029
AD-53696.1	A-110589.1	CCUCCGCGUGCUCAACUGCCA	56	A-109333.2	UGGCAGUUGAGCACGCGCAGGCU	277	1107	1129
AD-53702.1	A-110590.1	CUGCGCGUGCUCAACUGCCAA	57	A-109335.2	UUGGCAGUUGAGCACGCGCAGGC	278	1108	1130
AD-53708.1	A-110591.1	CGUGCUCAACUGCCAAGGGAA	58	A-109337.2	UUCCCUUGGCAGUUGAGCACGCG	279	1113	1135
AD-53714.1	A-110592.1	CACCCUAUAGGCCUGGAGUU	59	A-109339.2	AACUCCAGGCCUAUGAGGGUGCC	280	1149	1171
AD-53720.1	A-110593.1	ACCCUAUAGGCCUGGAGUUU	60	A-109341.2	AAACUCCAGGCCUAUGAGGGUGC	281	1150	1172
AD-53726.1	A-110594.1	CCCUAUAGGCCUGGAGUUUA	61	A-109343.2	UAAACUCCAGGCCUAUGAGGGUG	282	1151	1173

[0631]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53732.1	A-110595.1	CCUAUAGGCCUGGAGUUUAU	62	A-109345.2	AUAAACUCCAGGCCUAUGAGGGU	283	1152	1174
AD-53738.1	A-110596.1	CUCAUAGGCCUGGAGUUUAU	63	A-109347.2	AAUAAACUCCAGGCCUAUGAGGG	284	1153	1175
AD-53697.1	A-110597.1	UAGGCCUGGAGUUUAUUCGGA	64	A-109349.2	UCCGAUAAACUCCAGGCCUAUG	285	1157	1179
AD-53703.1	A-110598.1	AGGCCUGGAGUUUAUUCGAA	65	A-109351.2	UUCCGAUAAACUCCAGGCCUAU	286	1158	1180
AD-53709.1	A-110599.1	GGCCUGGAGUUUAUUCGAAA	66	A-109353.2	UUUCCGAUAAACUCCAGGCCUA	287	1159	1181
AD-53715.1	A-110600.1	GCCUGGAGUUUAUUCGAAAA	67	A-109355.2	UUUCCGAUAAACUCCAGGCCU	288	1160	1182
AD-53721.1	A-110601.1	GGAGUUUAUUCGAAAAGCCA	68	A-109357.2	UGGCUUUUCCGAUAAACUCCAG	289	1164	1186
AD-53727.1	A-110602.1	GUUUUAUUCGAAAAGCCAGCU	69	A-109359.2	AGCUGGCUUUUCCGAUAAACUC	290	1167	1189
AD-53733.1	A-110603.1	GGGUGGGUGUGUGGUGUCA	70	A-109361.2	UGACCAGCACGCCCCAGCCUC	291	1277	1299
AD-53739.1	A-110604.1	GGUACCCGUGCCGGCAACUU	71	A-109363.2	AAGUUGCCGGCAGCGUGACCAG	292	1293	1315
AD-53698.1	A-110605.1	GGGACGAUGCCUGCCUACU	72	A-109365.2	AGUAGAGCAGGCAUCGUCCGG	293	1316	1338
AD-53704.1	A-110606.1	CAACUUUGGCCGUGUGUGGA	73	A-109367.2	UCCACACAGCGCCAAAGUUGGU	294	1419	1441
AD-53710.1	A-110607.1	UUGGCCGUGUGUGGACCUCU	74	A-109369.2	AGAGGUCCACACAGCGGCCAAAG	295	1424	1446
AD-53716.1	A-110608.1	UGGCCGUGUGUGGACCUCUU	75	A-109371.2	AAGAGGUCCACACAGCGGCCAAA	296	1425	1447
AD-53722.1	A-110609.1	GGCCGUGUGUGGACCUCUUU	76	A-109373.2	AAAGAGGUCCACACAGCGGCCAA	297	1426	1448
AD-53728.1	A-110610.1	UGUGUGGACCUCUUUGCCCA	77	A-109375.2	UGGGGCAAAGAGGUCCACACAGC	298	1432	1454
AD-53734.1	A-110611.1	GGGAGGACAUAUUGGUGCCU	78	A-109377.2	AGGCACCAUAUGAUUCCUCCCU	299	1454	1476
AD-53740.1	A-110612.1	ACUGCAGCACCUGCUUUGUGU	79	A-109379.2	ACACAAGCAGGUGCUGCAGUCG	300	1481	1503
AD-53699.1	A-110613.1	GCAUUGCAGCCAUGAUGCUGU	80	A-109381.2	ACAGCAUAUGGUGCAUUGCCA	301	1541	1563
AD-53705.1	A-110614.1	GUUGAGGCAGAGACUGAUCCA	81	A-109383.2	UGGAUCAGUCUCUGCCUCAACUC	302	1590	1612
AD-53711.1	A-110615.1	UGAGGCAGAGACUGAUCCAU	82	A-109385.2	AGUGGAUCAGUCUCUGCCUCAAC	303	1592	1614
AD-53717.1	A-110616.1	GAGCAGAGACUGAUCCACU	83	A-109387.2	AAGUGGAUCAGUCUCUGCCUCA	304	1593	1615
AD-53723.1	A-110617.1	GAGCAGAGACUGAUCCACUUCU	84	A-109389.2	AGAAGUGGAUCAGUCUCUGCCUC	305	1595	1617
AD-53729.1	A-110618.1	CAGAGACUGAUCCACUUCUCU	85	A-109391.2	AGAGAAGUGGAUCAGUCUCUGCC	306	1597	1619
AD-53735.1	A-110619.1	ACUGAUCCACUUCUCUGCCAA	86	A-109393.2	UUGGCAGAGAAGUGGAUCAGUCU	307	1602	1624
AD-53741.1	A-110620.1	AUCCACUUCUCUGCCAAAGAU	87	A-109395.2	AUCUUUGGCAGAGAAGUGGAUCA	308	1606	1628

[0632]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53700.1	A-110621.1	GGCCUGGUUCCUGAGGACCA	88	A-109397.2	UGGUCCUCAGGGAACAGGCCUC	309	1638	1660
AD-53706.1	A-110622.1	GGUACUGACCCCCAACUGGU	89	A-109399.2	ACCAGGUUGGGGUCAGUACCCG	310	1662	1684
AD-53712.1	A-110623.1	GUUGGCAGCUGUUUUGCAGGA	90	A-109401.2	UCCUGCAAAACAGCUGCCAACCU	311	1715	1737
AD-53718.1	A-110624.1	UGGCAGCUGUUUUGCAGGACU	91	A-109403.2	AGUCCUGCAAAACAGCUGCCAAC	312	1717	1739
AD-53724.1	A-110625.1	GCAGCUGUUUUGCAGGACUGU	92	A-109405.2	ACAGUCCUGCAAAACAGCUGCCA	313	1719	1741
AD-53730.1	A-110626.1	UCUGCCGGGCCACACGCUU	93	A-109407.2	AAGCGUUGUGGGCCCGCAGACC	314	1883	1905
AD-53736.1	A-110627.1	CUGCCGGGCCACACGCUUU	94	A-109409.2	AAAGCGUUGUGGGCCCGCAGAC	315	1884	1906
AD-53742.1	A-110628.1	GCCCAACGCUUUUGGGGGU	95	A-109411.2	ACCCCAAAAGCGUUGUGGGGCC	316	1891	1913
AD-53701.1	A-110629.1	CGCUUUUGGGGUGAGGGUGU	96	A-109413.2	ACACCCUACCCCCAAAAGCGU	317	1899	1921
AD-53707.1	A-110630.1	CUUUUGGGGUGAGGGUGUCU	97	A-109415.2	AGACACCCUACCCCCAAAAGCG	318	1901	1923
AD-53713.1	A-110631.1	UUUUGGGGUGAGGGUGUCUA	98	A-109417.2	UAGACACCCUACCCCCAAAAGC	319	1902	1924
AD-53719.1	A-110632.1	GGGUGAGGGUGUCUACGCCA	99	A-109419.2	UGGCGUAGACACCCUACCCCCA	320	1907	1929
AD-53725.1	A-110633.1	GGGUGAGGGUGUCUACGCCAU	100	A-109421.2	AUGGCGUAGACACCCUACCCCC	321	1908	1930
AD-53731.1	A-110634.1	GGUGAGGGUGUCUACGCCAUU	101	A-109423.2	AAUGGCGUAGACACCCUACCCCC	322	1909	1931
AD-53737.1	A-110635.1	AGGUGUCUACGCCAUUGCCA	102	A-109425.2	UGGCAUUGGCGUAGACACCCUCA	323	1913	1935
AD-53743.1	A-110636.1	GUGUCUACGCCAUUGCCAGGU	103	A-109427.2	ACUGGCAUUGGCGUAGACACCC	324	1916	1938
AD-53749.1	A-110637.1	UGCAGGUCCACACAGCUCCA	104	A-109429.2	UGGAGCUGUGUGGACGUCGAGU	325	1960	1982
AD-53755.1	A-110638.1	GCAUGGGGACCCGUGUCCACU	105	A-109431.2	AGUGGACACGGGUCCCCAUGCUG	326	1994	2016
AD-53761.1	A-110639.1	CCCACAAGCGCCUGUGUGA	106	A-109433.2	UCAGCACAGGCGGCUUGUGGGUG	327	2078	2100
AD-53767.1	A-110640.1	GAGGCCACGAGGUCAGCCAA	107	A-109435.2	UUGGGCUGACCUCGUGGCCUCAG	328	2097	2119
AD-53773.1	A-110641.1	CACGAGGUCAGCCCAACCAGU	108	A-109437.2	ACUGGUUGGGCUGACCUCUGGGC	329	2102	2124
AD-53779.1	A-110642.1	GGGAGGCCAGCAUCCACGCUU	109	A-109439.2	AAGCGUGGAUGCUGGCCUCCUG	330	2135	2157
AD-53785.1	A-110643.1	AUCCACGCUUCCUGUCGCAU	110	A-109441.2	AUGGCAGAGGAAGCGUGGAUGC	331	2146	2168
AD-53744.1	A-110644.1	GGAAUGCAAAGUCAAGGAGCA	111	A-109443.2	UGCUCUUGACUUUGCAUUCAG	332	2178	2200
AD-53750.1	A-110645.1	AAUCCCGCCCCUCAGGAGCA	112	A-109445.2	UGCUCUGAGGGGCCGGGAUUC	333	2202	2224
AD-53762.1	A-110647.1	GCUGGGGUCAGCUUUAAAAU	113	A-109449.2	AUUUUAAAGCUCAGCCCCAGCCC	334	2479	2501

[0633]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53768.1	A-110648.1	GGAGGUGCCAGGAAGCUCCCU	114	A-109451.2	AGGGAGCUUCCUGGCACCUCCAC	335	2648	2670
AD-53774.1	A-110649.1	ACUGUGGGGCAUUUACCAU	115	A-109453.2	AAUGGUGAAAUGCCCAAGUGA	336	2674	2696
AD-53780.1	A-110650.1	CCACCAAGGAGGAGCAUUCU	116	A-109455.2	AGAAUCCUGCCUCCUUGGUGAG	337	2811	2833
AD-53786.1	A-110651.1	CACCAAGGAGGAGCAUUCUU	117	A-109457.2	AAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGGA	338	2812	2834
AD-53804.1	A-110701.1	ACCAAGGAGGAGCAUUCUUU	118	A-109557.2	AAAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGG	339	2813	2835
AD-53810.1	A-110702.1	GGAGGAGGAGCAUUCUCCAUU	119	A-109559.2	AAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCU	340	2818	2840
AD-53816.1	A-110703.1	GAGGAGGAGCAUUCUCCAU	120	A-109561.2	UCAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCU	341	2819	2841
AD-53745.1	A-110652.1	UGAUGGCCCCAUCUCCAGCU	121	A-109459.2	AGCUGGAGAUAGGAGCCAUAGC	342	2904	2926
AD-53822.1	A-110704.1	CUUUCUGGAUGGCAUCUAGCA	122	A-109563.2	UGCUAGAUGCCAUCCAGAAAGCU	343	2971	2993
AD-53751.1	A-110653.1	UUUCUGGAUGGCAUCUAGCCA	123	A-109461.2	UGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAGC	344	2972	2994
AD-53827.1	A-110705.1	UUCUGGAUGGCAUCUAGCCAA	124	A-109565.2	UUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAG	345	2973	2995
AD-53757.1	A-110654.1	UCUGGAUGGCAUCUAGCCAGA	125	A-109463.2	UCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAA	346	2974	2996
AD-53833.1	A-110706.1	CUGGAUGGCAUCUAGCCAGAA	126	A-109567.2	UUCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAA	347	2975	2997
AD-53793.1	A-110707.1	CUUUAUCUGCUCUAGGCCAA	127	A-109569.2	UUGGCAUAGAGCAGAUAAAGGU	348	3053	3075
AD-53799.1	A-110708.1	UUUACUCUGCUCUAGGCCAGA	128	A-109571.2	UCUGGCAUAGAGCAGAUAAAGG	349	3054	3076
AD-53763.1	A-110655.1	GCUCUAUGCCAGGCGUGUCUA	129	A-109465.2	UAGCACAGCCUGGCAUAGAGCAG	350	3062	3084
AD-53769.1	A-110656.1	CUCAGCCAACCCGCUCCACUA	130	A-109467.2	UAGUGGAGCGGGUUGGCUAGAGC	351	3158	3180
AD-53805.1	A-110709.1	UCAGCCAACCCGCUCCACUAA	131	A-109573.2	UUAGUGGAGCGGGUUGGCUAGAGA	352	3159	3181
AD-53811.1	A-110710.1	CCUGCCAAGCUCACACAGCAA	132	A-109575.2	UUGCUGUGUGAGCUUGGCAGGCA	353	3245	3267
AD-53781.1	A-110658.1	GCCAAGCUCACACAGCAGGAA	133	A-109471.2	UUCUGCUGUGUGAGCUUGGCAG	354	3248	3270
AD-53817.1	A-110711.1	CCAAGCUCACACAGCAGGAAA	134	A-109577.2	UUUCCUGCUGUGUGAGCUUGGCA	355	3249	3271
AD-53787.1	A-110659.1	CAAGCUCACACAGCAGGAACU	135	A-109473.2	AGUUCUGCUGUGUGAGCUUGGC	356	3250	3272
AD-53823.1	A-110712.1	AAGCUCACACAGCAGGAACUU	136	A-109579.2	AAGUUCUGCUGUGUGAGCUUGG	357	3251	3273
AD-53746.1	A-110660.1	CUGAAGCCAAGCCUUCUUA	137	A-109475.2	UAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGAG	358	3298	3320
AD-53828.1	A-110713.1	UGAAGCCAAGCCUUCUUA	138	A-109581.2	UUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGA	359	3299	3321
AD-53752.1	A-110661.1	GAAGCCAAGCCUUCUUA	139	A-109477.2	AGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAG	360	3300	3322

[0634]



뉴플렉스 명칭	센스 올리 고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-53758.1	A-110662.1	AAGCCAAGCCUUCUUAUU	140	A-109479.2	AAGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCA	361	3301	3323
AD-53834.1	A-110714.1	AGUGAGGCUUGGAAGGGGAAA	141	A-109583.2	UUUCCCCUCCAGCCUCACUGU	362	3355	3377
AD-53764.1	A-110663.1	GUGAGGCUUGGAAGGGGAACA	142	A-109481.2	UGUCCCCUCCAGCCUCACUG	363	3356	3378
AD-53770.1	A-110664.1	GGCUGGGAAGGGGAACACAGA	143	A-109483.2	UCUGUGUCCCCUCCAGCCUC	364	3360	3382
AD-53776.1	A-110665.1	GAAGGGGAACACAGACCAGGA	144	A-109485.2	UCCUGGUCUGUGUCCCCUCCC	365	3366	3388
AD-53782.1	A-110666.1	AAGGGGAACACAGACCAGGAA	145	A-109487.2	UCCUGGUCUGUGUCCCCUCC	366	3367	3389
AD-53794.1	A-110715.1	AGGGGAACACAGACCAGGAAA	146	A-109585.2	UUUCCUGGUCUGUGUCCCCUUC	367	3368	3390
AD-53788.1	A-110667.1	GGGAACACAGACCAGGAAGCU	147	A-109489.2	AGCUCCUGGUCUGUGUCCCCU	368	3370	3392
AD-53747.1	A-110668.1	ACUGUCCCUCCUUGAGCACCA	148	A-109491.2	UGGUGCUCAAGGAGGGACAGUUG	369	3509	3531
AD-53753.1	A-110669.1	CCAGCCCCACCAAGCAAGCA	149	A-109493.2	UGCUGCUUGGGUGGGGUGGUG	370	3527	3549
AD-53759.1	A-110670.1	CCCCACCAAGCAAGCAGACA	150	A-109495.2	UGUCUGCUUGCUUGGGUGGGCU	371	3531	3553
AD-53765.1	A-110671.1	CCCACCAAGCAAGCAGACAU	151	A-109497.2	AUGUCUGCUUGCUUGGGUGGGC	372	3532	3554
AD-53771.1	A-110672.1	CCACCAAGCAAGCAGACAUU	152	A-109499.2	AAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGG	373	3533	3555
AD-53777.1	A-110673.1	CACCAAGCAAGCAGACAUUU	153	A-109501.2	AAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGG	374	3534	3556
AD-53783.1	A-110674.1	ACCAAGCAAGCAGACAUUUA	154	A-109503.2	UAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGG	375	3535	3557
AD-53789.1	A-110675.1	CCAAGCAAGCAGACAUUUUAU	155	A-109505.2	AUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUG	376	3536	3558
AD-53800.1	A-110716.1	CCAAGCAAGCAGACAUUUUAU	156	A-109587.2	AAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGU	377	3537	3559
AD-53748.1	A-110676.1	CAAGCAAGCAGACAUUUUAUCU	157	A-109507.2	AGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGG	378	3538	3560
AD-53754.1	A-110677.1	AAGCAAGCAGACAUUUUAUCUU	158	A-109509.2	AAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGG	379	3539	3561
AD-53760.1	A-110678.1	AGCAAGCAGACAUUUUAUCUUU	159	A-109511.2	AAAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUG	380	3540	3562
AD-53806.1	A-110717.1	CAAGCAGACAUUUUAUCUUUUU	160	A-109589.2	AAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGCU	381	3542	3564
AD-56975.1	A-116394.4	동일	160	A-109589.5	동일	381	동일	동일
AD-56976.1	A-116407.1		160	A-109589.11		381		
AD-56977.1	A-116406.2		160	A-109589.11		381		
AD-56978.1	A-116418.1		160	A-109589.18		381		
AD-56979.1	A-116393.1		160	A-109589.6		381		

[0635]

뉴플렉스 명칭	센스 올리 고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-56980.1	A-116408.1	동일	160	A-109589.12	동일	381	동일	동일
AD-56981.1	A-116419.1		160	A-109589.19		381		
AD-56982.1	A-116426.1		160	A-109589.19		381		
AD-56983.1	A-116400.1		160	A-109589.7		381		
AD-56984.1	A-116409.1		160	A-109589.13		381		
AD-56985.1	A-116420.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.1	A-116428.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.2	A-116428.2		160	A-109589.17		381		
AD-56987.1	A-116410.1		160	A-109589.14		381		
AD-56988.1	A-116421.1		160	A-109589.21		381		
AD-56989.1	A-116430.1		160	A-109589.21		381		
AD-56990.1	A-116432.1		160	A-109589.9		381		
AD-56991.1	A-116415.1		160	A-109589.15		381		
AD-56992.1	A-116434.1		160	A-109589.15		381		
AD-56993.1	A-116416.1		160	A-109589.16		381		
AD-56994.1	A-116436.1		160	A-109589.22		381		
AD-56995.1	A-116417.1		160	A-109589.17		381		
AD-56996.1	A-116438.1		160	A-109589.17		381		
AD-56997.1	A-116450.1		160	A-109589.17		381		
AD-56998.1	A-116471.1		160	A-109589.17		381		
AD-56999.1	A-116479.2		160	A-109589.17		381		
AD-57000.1	A-116492.3		160	A-109589.17		381		
AD-57001.1	A-116440.1		160	A-109589.17		381		
AD-57002.1	A-116452.1		160	A-109589.17		381		
AD-57003.1	A-116460.1		160	A-109589.17		381		
AD-57004.1	A-116473.1		160	A-109589.17		381		

[0636]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에서의 시작	NM_174936.3 에서의 종결
AD-57005.1	A-116486.1		160	A-109589.17		381		
AD-57006.1	A-116494.3		160	A-109589.17		381		
AD-57007.1	A-116442.1		160	A-109589.17		381		
AD-57008.1	A-116453.1		160	A-109589.17		381		
AD-57009.1	A-116462.1		160	A-109589.17		381		
AD-57010.1	A-116475.1		160	A-109589.17		381		
AD-57011.1	A-116488.1		160	A-109589.17		381		
AD-57012.1	A-116498.1		160	A-109589.17		381		
AD-57013.1	A-116444.1		160	A-109589.17		381		
AD-57014.1	A-116454.1		160	A-109589.17		381		
AD-57015.1	A-116464.1		160	A-109589.17		381		
AD-57016.1	A-116477.1		160	A-109589.17		381		
AD-57017.1	A-116490.1		160	A-109589.17		381		
AD-57018.1	A-116500.1		160	A-109589.17		381		
AD-57019.1	A-116446.1		160	A-109589.17		381		
AD-57020.1	A-116455.1		160	A-109589.23		381		
AD-57021.1	A-116481.1		160	A-109589.23		381		
AD-57022.1	A-116448.1		160	A-109589.23		381		
AD-57023.1	A-116467.1		160	A-109589.23		381		
AD-57024.1	A-116483.1		160	A-109589.23		381		
AD-57025.1	A-116449.1		160	A-109589.23		381		
AD-57026.1	A-116457.1		160	A-109589.23		381		
AD-57027.1	A-116469.1		160	A-109589.23		381		
AD-53812.1	A-110718.1	AAGCAGACAUUUUUCUUUUGA	161	A-109591.2	UCAAAGAUAAAUGUCUGCUUGC	382	3543	3565
AD-53818.1	A-110719.1	AGCAGACAUUUUUCUUUUGGA	162	A-109593.2	UCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUUG	383	3544	3566
AD-53766.1	A-110679.1	GCAGACAUUUUUCUUUUGGGU	163	A-109513.2	ACCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUU	384	3545	3567

[0637]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에서의 시작	NM_174936.3 에서의 종결
AD-53772.1	A-110680.1	AGACAUUUUUCUUUUGGGUCU	164	A-109515.2	AGACCCAAAAGAUAAAUGUCUGC	385	3547	3569
AD-53824.1	A-110720.1	GACAUUUUUCUUUUGGGUCUU	165	A-109595.2	AAGACCCAAAAGAUAAAUGUCUG	386	3548	3570
AD-53778.1	A-110681.1	ACAUUUUUCUUUUGGGUCUGU	166	A-109517.2	ACAGACCCAAAAGAUAAAUGUCU	387	3549	3571
AD-53784.1	A-110682.1	UUUUCUUUUGGGUCUGUCCU	167	A-109519.2	AGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	388	3552	3574
AD-53829.1	A-110721.1	UUUUCUUUUGGGUCUGUCCUU	168	A-109597.2	AAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	389	3553	3575
AD-53790.1	A-110683.1	UAUCUUUUGGGUCUGUCCUCU	169	A-109521.2	AGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	390	3554	3576
AD-53835.1	A-110722.1	AUCUUUUGGGUCUGUCCUCUU	170	A-109599.2	AAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	391	3555	3577
AD-53796.1	A-110684.1	UCUUUUGGGUCUGUCCUCUCU	171	A-109523.2	AGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	392	3556	3578
AD-53802.1	A-110685.1	UUUUGGGUCUGUCCUCUCUGU	172	A-109525.2	ACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	393	3558	3580
AD-53808.1	A-110686.1	UUUUGGGUCUGUCCUCUCUGUU	173	A-109527.2	AACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	394	3559	3581
AD-53795.1	A-110723.1	UUGGGUCUGUCCUCUCUGUUU	174	A-109601.2	AAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	395	3560	3582
AD-53801.1	A-110724.1	UGGGUCUGUCCUCUCUGUUGA	175	A-109603.2	UCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	396	3561	3583
AD-53807.1	A-110725.1	GGGUCUGUCCUCUCUGUUGCA	176	A-109605.2	UGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	397	3562	3584
AD-53814.1	A-110687.1	GGUCUGUCCUCUCUGUUGCCU	177	A-109529.2	AGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	398	3563	3585
AD-53820.1	A-110688.1	GUCUGUCCUCUCUGUUGCCUU	178	A-109531.2	AAGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	399	3564	3586
AD-53825.1	A-110689.1	UCUGUCCUCUCUGUUGCCUUU	179	A-109533.2	AAAGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	400	3565	3587
AD-53831.1	A-110690.1	CUGUCCUCUCUGUUGCCUUUU	180	A-109535.2	AAAAGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	401	3566	3588
AD-53791.1	A-110691.1	UGUCCUCUCUGUUGCCUUUUU	181	A-109537.2	AAAAAGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	402	3567	3589
AD-53797.1	A-110692.1	GUCCUCUCUGUUGCCUUUUUA	182	A-109539.2	UAAAAAGGCAACAGAGAGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	403	3568	3590
AD-48400.1	A-98247.2	UUUUUAGACCGUUUUUGCUU	183	A-93455.4	AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	404	3597	3619
AD-53830.1	A-110872.1			A-110873.1				
AD-53803.1	A-110693.1	UUUCUAGACCGUUUUUGCUUU	184	A-109541.2	AAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	405	3598	3620
AD-53809.1	A-110694.1	UUCUAGACCGUUUUUGCUUUU	185	A-109543.2	AAAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	406	3599	3621
AD-53813.1	A-110726.1	UCUAGACCGUUUUUGCUUUUU	186	A-109607.2	AAAAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	407	3600	3622
AD-53815.1	A-110695.1	CUAGACCGUUUUUGCUUUUUGU	187	A-109545.2	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	408	3601	3623
AD-56610.1	A-115523.2		187	A-115525.1		408		

[0638]

듀플렉스 명칭	센스 올리 고 명칭	센스 전사물 시열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 시열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에서의 시작	NM_174936.3 에서의 종결
AD-56611.1	A-115533.2	동일	187	A-115534.1	동일	408		동일
AD-56612.1	A-115536.2		187	A-115540.3		408		
AD-56613.1	A-115538.3		187	A-115541.5		408		
AD-56614.1	A-110695.9		187	A-115548.1		408		
AD-56615.1	A-110695.5		187	A-115519.1		408		
AD-56616.1	A-115523.3		187	A-115526.1		408		
AD-56617.1	A-115535.1		187	A-109545.7		408		
AD-56618.1	A-115537.2		187	A-115540.4		408		
AD-56619.1	A-115539.3		187	A-115541.6		408		
AD-56620.1	A-115542.2		187	A-115548.2		408		
AD-56621.1	A-115520.1		187	A-115519.2		408		
AD-56622.1	A-115527.1		187	A-115526.2		408		
AD-56623.1	A-115536.1		187	A-109545.8		408		
AD-56624.1	A-115538.2		187	A-115540.5		408		
AD-56625.1	A-115542.1		187	A-109545.12		408		
AD-56626.1	A-115543.2		187	A-115548.3		408		
AD-56627.1	A-115521.1		187	A-115519.3		408		
AD-56628.1	A-115527.2		187	A-115528.1		408		
AD-56629.1	A-115537.1		187	A-109545.9		408		
AD-56630.1	A-115539.2		187	A-115540.6		408		
AD-56631.1	A-115543.1		187	A-109545.13		408		
AD-56632.1	A-115544.2		187	A-115548.4		408		
AD-56633.1	A-115520.2		187	A-109545.6		408		
AD-56634.1	A-115529.1		187	A-115530.1		408		
AD-56635.1	A-115538.1		187	A-109545.10		408		
AD-56636.1	A-110695.8		187	A-115541.1		408		

[0639]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에서의 시작	NM_174936.3 에서의 종결
AD-56637.1	A-115544.1	동일	187	A-109545.14	동일	408		
AD-56638.1	A-115545.2		187	A-115548.5		408		
AD-56639.1	A-115520.3		187	A-115522.1		408		
AD-56640.1	A-115529.2		187	A-115531.1		408		
AD-56641.1	A-115539.1		187	A-109545.11		408		
AD-56642.1	A-115535.3		187	A-115541.2		408		
AD-56643.1	A-115545.1		187	A-109545.15		408		
AD-56644.1	A-115546.2		187	A-115548.6		408		
AD-56645.1	A-110695.6		187	A-115522.2		408		
AD-56646.1	A-115529.3		187	A-115532.1		408		
AD-56647.1	A-110695.7		187	A-115540.1		408		
AD-56648.1	A-115536.3		187	A-115541.3		408		
AD-56649.1	A-115546.1		187	A-109545.16		408		
AD-56650.1	A-115547.2		187	A-115548.7		408		
AD-56651.1	A-115523.1		187	A-115524.1		408		
AD-56652.1	A-115533.1		187	A-115532.2		408		
AD-56653.1	A-115535.2		187	A-115540.2		408		
AD-56654.1	A-115537.3		187	A-115541.4		408		
AD-56655.1	A-115547.1		187	A-109545.17		408		
AD-56656.1	A-110695.10		187	A-115549.1		408		
AD-56657.1	A-115550.1		187	A-115551.1		408		
AD-56658.1	A-115564.1		187	A-115565.1		408		
AD-56659.1	A-110695.12		187	A-115579.1		408		
AD-56662.1	A-115542.3		187	A-115549.2		408		
AD-56663.1	A-115552.1		187	A-115553.1		408		
AD-56664.1	A-115566.1		187	A-115567.1		408		

[0640]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에서의 시작	NM_174936.3에서의 종결
AD-56668.1	A-115543.3	동일	187	A-115549.3	동일	408		
AD-56669.1	A-115554.1		187	A-115555.1		408		
AD-56670.1	A-115568.1		187	A-115569.1		408		
AD-56673.1	A-115544.3		187	A-115549.4		408		
AD-56674.1	A-115556.1		187	A-115557.1		408		
AD-56678.1	A-115545.3		187	A-115549.5		408		
AD-56679.1	A-115558.1		187	A-115559.1		408		
AD-56680.1	A-115572.1		187	A-115573.1		408		
AD-56683.1	A-115546.3		187	A-115549.6		408		
AD-56684.1	A-115560.1		187	A-115561.1		408		
AD-56685.1	A-115574.1		187	A-115575.1		408		
AD-56688.1	A-115547.3		187	A-115549.7		408		
AD-56689.1	A-115535.4		187	A-115562.1		408		
AD-56690.1	A-115542.4		187	A-115576.1		408		
AD-56693.1	A-115520.4		187	A-115563.1		408		
AD-56694.1	A-115577.1		187	A-115578.1		408		
AD-53821.1	A-110696.1	UAGACCUGUUUUGCUUUUGUA	188	A-109547.2	UACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	409	3602	3624
AD-56660.1	A-115594.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	189	A-115595.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	410	3603	3623
AD-56661.1	A-115580.2		189	A-115610.1		410		
AD-56665.1	A-115580.1		189	A-115581.1		410		
AD-56666.1	A-115596.1		189	A-115597.1		410		
AD-56667.1	A-115611.1	GACCUGUUUUGCUUUUGU	190	A-115612.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCAUA	411	3603	3623
AD-56671.1	A-115582.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	191	A-115583.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	412	3603	3623
AD-56672.1	A-115598.1		191	A-115599.1		412		
AD-56676.1	A-115584.1		191	A-115585.1		412		
AD-56677.1	A-115600.1		191	A-115601.1		412		

[0641]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에서의 시작	NM_174936.3에서의 종결
AD-56681.1	A-115586.1	동일	191	A-115587.1	동일	412		
AD-56682.1	A-115602.1		191	A-115603.1		412		
AD-56686.1	A-115588.1		191	A-115589.1		412		
AD-56687.1	A-115604.1		191	A-115605.1		412		
AD-56691.1	A-115590.1		191	A-115591.1		412		
AD-56692.1	A-115606.1		191	A-115607.1		412		
AD-56695.1	A-115592.1		191	A-115593.1		412		
AD-56696.1	A-115608.1		191	A-115609.1		412		
AD-53826.1	A-110697.1	UUUUGUAACUUGAAGAUUUU	192	A-109549.2	AAAUUUCUUCAGUUACAAAAGC	413	3616	3638
AD-53832.1	A-110698.1	UUUGUAACUUGAAGAUUUUA	193	A-109551.2	UAAAUUUCUUCAGUUACAAAAG	414	3617	3639
AD-53792.1	A-110699.1	UUGUAACUUGAAGAUUUUAU	194	A-109553.2	AUAAAUUUCUUCAGUUACAAA	415	3618	3640
AD-53798.1	A-110700.1	UGUAACUUGAAGAUUUUAUU	195	A-109555.2	AAUAAAUUUCUUCAGUUACAAA	416	3619	3641
AD-53819.1	A-110727.1	GUAACUUGAAGAUUUUAUUU	196	A-109609.2	AAAUAAAUUUCUUCAGUUACAA	417	3620	3642
AD-53815.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	196		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	418	3601	
			197					
AD-57928.40		동일	197		동일	418		
AD-59182.5			197			418		
AD-59184.3			197			418		
AD-59186.3			197			418		
AD-59171.13			197			418		
AD-59176.7			197			418		
AD-59170.7			197			418		

[0642]



뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-59175.7		동일	197		동일	418		
AD-59179.7			197			418		
AD-59218.1			197			418		
AD-59222.1			197			418		
AD-59226.1			197			418		
AD-59230.1			197			418		
AD-59235.1			197			418		
AD-59207.1			197			418		
AD-59211.1			197			418		
AD-59215.1			197			418		
AD-59219.1			197			418		
AD-59223.1			197			418		
AD-59181.5		동일	197		동일	418		
AD-59172.5			197			418		
AD-59177.5			197			418		
AD-59180.5			197			418		
AD-59183.5			197			418		
AD-59185.5			197			418		

[0643]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-59173.5			197			418		
AD-59232.1		CUAGACCUGUUUGCUUUUGU	198		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	419	3600	
AD-59236.1		동일	198		동일	419	동일	
AD-59216.1			198			419		
AD-59220.1			198			419		
AD-59224.1			198			419		
AD-59228.1			198			419		
AD-59233.1			198			419		
AD-59237.1			198			419		
AD-59209.1			198			419		
AD-59208.1			198			419		
AD-59212.1		CUAGACCUGUUUGCUUUUGU	199		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	420	3600	
AD-59210.1		CUAGACCUGUUUGCUUUUGU	200		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	421	3601	
AD-59214.1		AGACCUGUUUGCUUUUGU	201		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	422	3603	
AD-59227.1		동일	201		동일	422		
AD-59231.1			201			422		
AD-59198.3			201			422		
AD-59200.3			201			422		

[0644]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에서의 시작	NM_174936.3에서의 종결
AD-59203.3		동일	201		동일	422		
AD-59204.3			201			422		
AD-59188.3			201			422		
AD-59191.3			201			422		
AD-59213.1			201			422		
AD-59217.1			201			422		
AD-59221.1			201			422		
AD-59225.1			201			422		
AD-59229.1			201			422		
AD-59234.1			201			422		
AD-59238.1			201			422		
AD-59241.1			201			422		
AD-59245.1			201			422		
AD-59250.1			201			422		
AD-59246.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	202		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	423	3602	
AD-59253.2		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	203		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	424	3602	
AD-59242.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	204		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	425	3602	
AD-59253.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	205		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	426	3602	

[0645]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에서의 시작	NM_174936.3 에서의 종결
AD-59258.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	206		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	427	3602	
AD-59251.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG			
AD-59256.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUA			
AD-59260.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	209		ACAAAAGCAAAACAGGUCU	430	3605	
AD-59248.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCU			
AD-59247.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUA			
AD-59252.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	212		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	433	3604	
AD-59257.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUA			
AD-59261.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG			
AD-59262.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	215		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	436	3603	
AD-59265.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG			
AD-59196.13		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA			
AD-59189.11		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	218		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	439	3601	
AD-59190.3		UCUAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA			
AD-59192.3		UUUAGACCUGUUUUGCUUUUGU			ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA			
AD-59240.1			220			441		
AD-59244.1			220			441		

[0646]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
AD-59202.7		동일	220		동일	441	동일	
AD-59195.5			220			441		
AD-59249.1			220			441		
AD-59254.1			220			441		
AD-59259.1			220			441		
AD-59264.1			220			441		
AD-59264.2			220			441		
AD-59255.1			220			441		
AD-57928.1			220			441		
AD-58893.1			220			441		
AD-58894.1			220			441		
AD-58895.1			220			441		
AD-58896.1			220			441		
AD-58897.1			220			441		
AD-58898.1			220			441		
AD-58899.1			220			441		
AD-58900.1		CAAGCAGACAUUUUACUUUUU	221		AAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGCU	442	N/A	
AD-58902.1		UUUUUCUAGACCUUUUUUGCUU	222		AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	443	3597	

[0647]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	223		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	444		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	224		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	445		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	225		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	446		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	226		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	447		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	227		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	448		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	228		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	449		
		CUAGACCUUUUUGCUUUUGU	229		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	450		
		동일	229		동일	450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		

[0648]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
		AGACCGUUUUGCUUUUGU	230		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	451		
		AGACCGUUUUGCUUUUGU	231		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	452		
		CUAGACCGUUUUGCUUUUGU	232		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	453		
		동일	232		동일	453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
		CUAGACCGUUUUGCUUUUGU	233		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	454		
		동일	233		동일	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		동일	233		동일	454		
			233			454		
			233			454		

[0649]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

[0650]



듀플렉스 명칭	센스 올리 고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
		동일	233		동일	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

[0651]

듀플렉스 명칭	센스 올리 고 명칭	센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 전사물 서열	SEQ ID NO:	NM_ 174936.3 에서의 시작	NM_ 174936.3 에서의 종결
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
		동일	233		동일	454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

[0652]

[0653]

[0654]

[0655]

[0656]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53667.1	A-110545.1	GfcUfgCfGcCfAfAfGfGfAfuCfcGfuGfgAfl96	490	559	A-109245.2	uCfcAfcGfgAfuCfcuuGfgCfGcAfcGfcsGfsg	1041
AD-53668.1	A-110553.1	AfuAfcCfuCfaCfCfAfaGfaUfcCfuGfcAfl96	491	680	A-109261.2	uGfcAfgGfaUfcUfuggUfgAfgGfuAfcCfsc	1042
AD-53669.1	A-110561.1	AfcUfaCfaUfcGfAFGfGfAfgGfaCfuCfuUfl96	492	784	A-109277.2	aGfgAfgUfcCfuCfcucGfaUfgUfaGfscCfsg	1043
AD-53670.1	A-110569.1	UfgGfaGfgUfgUfAFUfcUfcCfuAfgAfcAfl96	493	901	A-109293.2	uGfuCfuAfgGfaGfauaCfaCfcUfcCfasCfsc	1044
AD-53671.1	A-110577.1	UfaCfaGfaGfuGfAFcfcAfcCfGfGfAfaAfl96	494	928	A-109309.2	uUfuCfcCfGfGfuGfgucAfcUfcUfgUfasUfsg	1045
AD-53672.1	A-110585.1	UfcAfuGfGfUfcAfcCfGfAfcUfuCfGfAfl96	495	961	A-109325.2	uCfuCfGfAfaGfuCfGggaGfaCfcAfuGfasCfsc	1046
AD-53714.1	A-110592.1	CfaCfcCfuCfaUfAFGfGfCfcUfgGfaGfuUfl96	496	1151	A-109339.2	aAfcUfcCfaGfgCfuaUfgAfgGfgUfgsCfsc	1047
AD-53715.1	A-110600.1	GfcCfuGfgAfgUfUfUfaUfuCfGfGfaAfaAfl96	497	1162	A-109355.2	uUfuUfcCfGfAfaUfaaaCfuCfAfgGfcsCfsc	1048
AD-53716.1	A-110608.1	UfgGfcCfGfCfuGfUfGfuGfgAfcCfuCfuUfl96	498	1427	A-109371.2	aAfgAfgGfuCfcAfcacAfgCfGfcCfasAfsa	1049
AD-53717.1	A-110616.1	GfaGfgCfaGfaGfAFcfcUfaUfcCfaCfuUfl96	499	1595	A-109387.2	aAfgUfgGfaUfcAfgucUfcUfgCfcUfcsAfsa	1050
AD-53718.1	A-110624.1	UfgGfcAfgCfuUfUfUfuUfgCfaGfgAfcUfl96	500	1719	A-109403.2	aGfuCfcUfgCfaAfaacAfgCfuGfcCfasAfcsc	1051
AD-53719.1	A-110632.1	GfgGfgUfgAfgGfGfUfgUfcUfaCfGfcAfl96	501	1909	A-109419.2	uGfgCfGfUfaGfaCfaccCfuCfaCfcCfcsCfsc	1052
AD-53674.1	A-110554.1	CfaCfcAfaGfaUfCfCfuGfcAfuGfuCfuUfl96	502	686	A-109263.2	aAfgAfcAfuGfcAfggaUfcUfuUfgUfgsAfsa	1053
AD-53675.1	A-110562.1	UfaCfaUfcGfaGfGfAfgGfaCfuCfuUfl96	503	786	A-109279.2	aGfaGfgAfgUfcCfuuccUfcGfaUfgUfasGfsu	1054
AD-53676.1	A-110570.1	AfgGfuGfuAfuCfUfCfUfaGfaCfaCfcAfl96	504	904	A-109295.2	uGfgUfgUfcUfaGfggaAfuAfcAfcCfscCfsc	1055
AD-53677.1	A-110578.1	AfcAfgAfgUfgAfcCfCfaCfcGfgGfaAfaUfl96	505	929	A-109311.2	aUfuUfcCfcGfgUfgggaCfaCfuCfuGfasAfsu	1056
AD-53678.1	A-110586.1	AfgGfaCfGfGfgAfcCfCfcCfuCfuCfaCfaAfl96	506	994	A-109327.2	uGfuGfgAfaGfcGfgggaCfcCfGfUfcCfcsCfsc	1057
AD-53720.1	A-110593.1	AfcCfcUfcAfuAfgGfGfcCfuGfgAfgUfuUfl96	507	1152	A-109341.2	aAfaCfuCfcAfgGfcuaAfuGfaGfgGfcsCfsc	1058
AD-53721.1	A-110601.1	GfgAfgUfuUfaUfUfCfGfGfaAfaAfgCfaAfl96	508	1166	A-109357.2	uGfgCfuUfuUfcCfgaAfaAfaCfuCfcsAfsa	1059
AD-53722.1	A-110609.1	GfgCfcGfUfgUfgUfgGfaCfcUfcUfuUfl96	509	1428	A-109373.2	aAfaGfaGfgUfcCfacaCfaGfcGfgCfcsAfsa	1060

[0657]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53723.1	A-110617.1	GfgCfaGfaGfaCfUfGfaUfcCfaCfuUfcUfl96	510	1597	A-109389.2	aGfaAfgUfgGfaUfcagUfcUfcUfgCfcsUfsc	1061
AD-53724.1	A-110625.1	GfcAfgCfuGfuUfUfUfgCfaGfgAfcUfgUfl96	511	1721	A-109405.2	aCfaGfuCfcUfgCfaaaAfcAfgCfuGfcsCfsc	1062
AD-53725.1	A-110633.1	GfgGfaGfaGfgGfUfGfuCfuAfcGfcCfaUfl96	512	1910	A-109421.2	aUfgCfcGfuAfgAfcacCfcUfcAfcCfcsCfsc	1063
AD-53679.1	A-110547.1	CfuAfcGfuGfgUfgGfGfuGfcUfgAfaGfgAfl96	513	593	A-109249.2	uCfcUfuCfaGfcAfcacCfcAfcGfuAfgsGfsu	1064
AD-53680.1	A-110555.1	CfaAfgAfuCfcUfGfCfaUfgUfcUfuCfaAfl96	514	689	A-109265.2	uGfgAfaGfaCfaUfgcaGfgAfuCfuUfgsGfsu	1065
AD-53681.1	A-110563.1	UfcGfaGfgAfgGfAfcCfuCfcUfcUfgUfcUfl96	515	790	A-109281.2	aGfaCfaGfaGfgAfgucCfuCfcUfcGfasUfsg	1066
AD-53682.1	A-110571.1	GfuAfuCfuCfcUfAFGfAfcCfaCfcAfgCfaUfl96	516	908	A-109297.2	aUfgCfuGfgUfgUfcuaGfgAfgAfcAfcsc	1067
AD-53683.1	A-110579.1	GfaGfuGfaCfcAfcCfGfGfAfaAfuCfGfAfl96	517	932	A-109313.2	uCfGafuUfuCfcCfGggaUfgUfcAfcUfcsUfsg	1068
AD-53684.1	A-110587.1	CfGfgAfcCfcGfCfuCfuCfaAfcAfgAfcAfl96	518	998	A-109329.2	uGfuCfuGfuGfgAfggcGfgGfuCfcCfcsUfsc	1069
AD-53726.1	A-110594.1	CfcCfuCfaUfaGfGfCfcUfgGfaGfuUfuAfl96	519	1153	A-109343.2	uAfaAfcUfcCfaGfgccUfaUfgAfgGfgsUfsg	1070
AD-53727.1	A-110602.1	GfuUfuAfuUfcGfGfAfaAfaGfcCfaGfcUfl96	520	1169	A-109359.2	aGfcUfgGfcUfuUfuccGfaAfuAfaAfcUfsc	1071
AD-53728.1	A-110610.1	UfgUfgUfgGfaCfCfUfcUfuUfgCfcAfl96	521	1434	A-109375.2	uGfgGfgCfaAfaGfaggUfcCfaCfaCfasGfsc	1072
AD-53729.1	A-110618.1	CfaGfaGfaCfuGfAFUfcCfaCfuCfuUfcUfl96	522	1599	A-109391.2	aGfaGfaAfgUfgGfaucAfgUfcUfcUfgsCfsc	1073
AD-53730.1	A-110626.1	UfcUfgCfcGfgGfCfCfcAfaAfcCfGfCfuUfl96	523	1885	A-109407.2	aAfgCfGfUfuGfuGfggcCfcGfgCfaGfasCfsc	1074
AD-53731.1	A-110634.1	GfgUfgAfgGfgUfgUfCfuCfaCfGfCfaAfl96	524	1911	A-109423.2	aAfuGfgCfGfUfaGfacaCfcCfuCfaCfcsCfsc	1075
AD-53685.1	A-110548.1	CfcCfcCfcGfgGfGfAfcCfuCfaCfcAfl96	525	670	A-109251.2	uGfgUfgAfgGfuAfuuccCfcGfgCfGfcsCfsc	1076
AD-53687.1	A-110564.1	CfGfGfaGfgAfcUfcCfuCfuGfuCfuUfl96	526	791	A-109283.2	aAfgAfcAfgAfgGfagucCfuCfuCfuCfcsAfsu	1077
AD-53688.1	A-110572.1	UfaUfcUfcCfuAfgAfcAfcCfaGfaAfuAfl96	527	909	A-109299.2	uAfuGfcUfgGfuGfucuAfgGfaGfaUfasCfsc	1078
AD-53689.1	A-110580.1	GfgAfaAfuCfGfAfgGfgCfaGfgGfuCfaUfl96	528	944	A-109315.2	aUfgAfcCfcUfgCfcuUfgAfuUfuCfcsCfsg	1079
AD-53690.1	A-110588.1	UfcCfaCfaGfaCfAFGfgCfAfgCfaAfgUfl96	529	1009	A-109331.2	aCfuUfgCfuGfgCfcugUfcUfgUfgGfasAfsa	1080

[0658]

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53732.1	A-110595.1	CfcUfcAfuAfgGfcCfcGfGfAfuUfaUfL96	530	1154	A-109345.2	aUfaAfaCfuCfcAfggcCfuAfuGfaGfGfGfsu	1081
AD-53733.1	A-110603.1	GfgGfcUfgGfgGfUfCfGfUfgCfuGfgUfcAfl96	531	1279	A-109361.2	uGfaCfcAfgCfaCfGgacCfcCfaGfcCfcsUfsc	1082
AD-53734.1	A-110611.1	GfgGfaGfgAfcAfUfCfaUfuGfgUfgCfuUfL96	532	1456	A-109377.2	aGfgCfaCfcAfaUfgauGfuCfcUfcCfcsCfsu	1083
AD-53735.1	A-110619.1	AfcUfgAfuCfcAfCfCfuCfuCfuGfcCfaAfl96	533	1604	A-109393.2	uUfgGfcAfgAfgAfguGfgAfuCfaGfGfCfsu	1084
AD-53736.1	A-110627.1	CfuGfcCfGfgGfcCfCfCfaCfaAfcGfcUfuUfL96	534	1886	A-109409.2	aAfaGfcGfuUfgUfgggCfcCfGfCfAfgsAfsc	1085
AD-53737.1	A-110635.1	AfgGfgUfgUfcUfAfCfGfcCfaAfuUfgCfuAfl96	535	1915	A-109425.2	uGfgCfaAfuGfgCfGuaGfaCfaCfcCfcsCfsa	1086
AD-53691.1	A-110549.1	CfcGfcCfGfgGfAfuUfaCfcUfcAfcCfaAfl96	536	671	A-109253.2	uUfgGfuGfaGfgUfauCfcCfGfGfcGfGfsc	1087
AD-53692.1	A-110557.1	GfuUfgCfcCfcAfUfGfuCfGfAfcUfaCfaUfL96	537	770	A-109269.2	aUfgUfaGfuCfGfcauGfgGfgCfaAfcUfsu	1088
AD-53693.1	A-110565.1	GfuAfcCfGfgGfgCfGfGfAfuUfaCfaCfaAfl96	538	857	A-109285.2	uGfgUfaUfuCfaUfcgCfcCfGfGfuAfcCfsg	1089
AD-53694.1	A-110573.1	UfcUfcCfuAfgAfcAfcCfaGfcAfuAfcAfl96	539	911	A-109301.2	uGfuAfuGfcUfgGfuguCfuAfgGfaGfasUfsa	1090
AD-53695.1	A-110581.1	AfaUfcGfaGfgCfAfgGfgUfcAfuGfgUfL96	540	947	A-109317.2	aCfcAfuGfaCfcCfugcCfcUfcGfaUfUfsc	1091
AD-53738.1	A-110596.1	CfuCfaUfaGfgCfCfUfgGfaGfuUfuAfuUfL96	541	1155	A-109347.2	aAfuAfaAfcUfcCfaggCfcUfaUfgAfgsGfsg	1092
AD-53739.1	A-110604.1	GfgUfcAfcCfGfUfGfCfGfGfAfaCfuUfL96	542	1295	A-109363.2	aAfgUfuGfcCfGfcauGfgGfuGfaCfcsAfsu	1093
AD-53740.1	A-110612.1	AfcUfgCfaGfcAfcCfCfuCfuUfgUfgUfL96	543	1483	A-109379.2	aCfaCfaAfaGfcAfgguCfcUfgCfaGfGfCfsg	1094
AD-53741.1	A-110620.1	AfuCfcAfcUfuCfUfcCfGfCfaAfaGfaUfL96	544	1608	A-109395.2	aUfcUfuUfgGfAfgAfguGfuGfGfCfcsAfsa	1095
AD-53742.1	A-110628.1	GfcCfcAfcAfcGfCfCfuUfuUfgGfgGfUfL96	545	1893	A-109411.2	aCfcCfcCfaAfaGfgGfuUfuGfgGfCfsc	1096
AD-53743.1	A-110636.1	GfuGfuCfuAfcGfCfCfaUfuGfcCfaGfgUfL96	546	1918	A-109427.2	aCfcUfgGfCfaAfaUfggCfGfAfcAfcCfcsAfsu	1097
AD-53744.1	A-110644.1	GfgAfaUfgCfaAfaAfuGfuCfaGfgGfaGfcAfl96	547	2180	A-109443.2	uGfcUfcCfuUfgAfcuuUfgCfaUfuCfcsAfsu	1098
AD-53745.1	A-110652.1	UfgAfuGfgCfcCfUfcCfuUfcCfaGfcUfL96	548	2906	A-109459.2	aGfcUfgGfaGfaUfgagGfgCfcAfaCfasGfsc	1099
AD-53746.1	A-110660.1	CfuGfaAfgCfcAfaGfGfcCfuCfuUfuAfl96	549	3300	A-109475.2	uAfaGfaAfgAfgGfcuuGfgCfuUfcAfgsAfsu	1100

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53747.1	A-110668.1	AfcUfgUfcCfcUfcCfCfuUfgAfgCfaCfaAfl96	550	3511	A-109491.2	uGfgUfgCfuCfaAfggaGfgGfaCfaGfUfsg	1101
AD-53748.1	A-110676.1	CfaAfgCfaAfgCfAfgCfaCfaUfuUfUfL96	551	3540	A-109507.2	aGfaUfaAfaUfgUfcgCfuUfgCfuUfgsGfsg	1102
AD-53790.1	A-110683.1	UfaUfcUfuUfuGfgGfCfuGfuCfuUfcUfL96	552	3556	A-109521.2	aGfaGfgAfcAfgAfcccAfaAfaGfaUfasAfsa	1103
AD-53791.1	A-110691.1	UfgUfcCfuCfuUfGfGfUfgCfcUfuUfUfL96	553	3569	A-109537.2	aAfaAfaGfgCfaAfcagAfgAfgGfaCfasAfsa	1104
AD-53792.1	A-110699.1	UfuGfuAfaCfuUfgGfAfaGfaUfuUfaUfL96	554	3620	A-109553.2	aUfaAfaUfaUfcUfcaAfgUfuAfcAfasAfsa	1105
AD-53793.1	A-110707.1	CfuUfuAfcUfcUfgGfCfuCfuAfuGfcCfaAfl96	555	3055	A-109569.2	uUfgGfcAfuAfgAfgcaGfaGfuAfaAfgsGfsu	1106
AD-53794.1	A-110715.1	AfgGfgGfaAfcAfcAfgAfcCfaGfgAfaAfl96	556	3370	A-109585.2	uUfuCfcUfgGfuCfuguGfuUfcCfcCfUfsc	1107
AD-53795.1	A-110723.1	UfuGfgGfuCfuGfUfCfcUfcUfcUfgUfuUfL96	557	3562	A-109601.2	aAfaCfaGfaGfaGfgacAfgAfcCfcAfasAfsa	1108
AD-53749.1	A-110637.1	UfgCfaGfcGfuCfCfAfcAfcAfgCfuCfaAfl96	558	1962	A-109429.2	uGfgAfgCfuGfuGfugAfcGfcUfgCfasGfsu	1109
AD-53750.1	A-110645.1	AfaUfcCfcGfgCfCfCfcUfcAfgGfaGfaAfl96	559	2204	A-109445.2	uGfcUfcCfuGfaGfgggCfcGfgGfaUfUfsc	1110
AD-53751.1	A-110653.1	UfuUfcUfgGfaUfgGfCfuCfuAfgCfcAfl96	560	2974	A-109461.2	uGfgCfuAfgAfuGfccaUfcCfaGfaAfasGfsc	1111
AD-53752.1	A-110661.1	GfaAfgCfcAfaGfcCfCfuCfuUfcUfUfL96	561	3302	A-109477.2	aGfuAfaGfaAfgAfggCfuUfgCfuUfcsAfsu	1112
AD-53753.1	A-110669.1	CfcAfgCfcCfcAfcCfCfaAfaGfaGfaAfl96	562	3529	A-109493.2	uGfcUfuGfcUfuGfgguGfgGfgCfuGfgsUfsg	1113
AD-53754.1	A-110677.1	AfaGfcAfaGfcAfgAfcAfuUfuUfuUfL96	563	3541	A-109509.2	aAfgAfuAfaAfuGfuuGfcUfuGfcUfUfsg	1114
AD-53796.1	A-110684.1	UfcUfuUfuGfgGfUfCfuGfuCfcUfcUfL96	564	3558	A-109523.2	aGfaGfaGfgAfcAfgacCfcAfaAfaGfasUfsa	1115
AD-53797.1	A-110692.1	GfuCfcUfcUfcUfgGfUfgGfcCfuUfuUfL96	565	3570	A-109539.2	uAfaAfaAfgGfcAfaCfaGfaGfgAfcAfsu	1116
AD-53798.1	A-110700.1	UfgUfaAfuUfuGfaAfgAfuUfuUfuUfL96	566	3621	A-109555.2	aAfuAfaAfuAfuCfuucAfaGfuUfaCfasAfsa	1117
AD-53799.1	A-110708.1	UfuUfaCfuCfuGfCfuUfaUfgCfcAfgAfl96	567	3056	A-109571.2	uCfuGfgCfaUfaGfagCfAfgUfaAfasGfsg	1118
AD-53800.1	A-110716.1	CfcAfaGfcAfaGfCfAfgAfcAfuUfuUfL96	568	3539	A-109587.2	aAfuAfaAfuGfuCfugCfuGfcUfuGfgsGfsu	1119
AD-53801.1	A-110724.1	UfgGfgUfcUfgUfCfCfuCfuCfuUfgAfl96	569	3563	A-109603.2	uCfaAfcAfgAfgAfggaCfaGfaCfcCfasAfsa	1120

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53755.1	A-110638.1	GfcAfuGfgGfgAfcCfcGfcGfuGfuCfcAfcUfL96	570	1996	A-109431.2	aGfuGfgAfcAfcGfgguCfcCfcAfuGfcsUfsg	1121
AD-53757.1	A-110654.1	UfcUfgGfaUfgGfcCfaCfuAfuGfcCfcAfcAfl96	571	2976	A-109463.2	uCfuGfgCfuAfgAfugcCfaUfcCfaGfasAfsa	1122
AD-53758.1	A-110662.1	AfaGfcCfaAfgCfcCfuCfuCfuUfaCfuUfL96	572	3303	A-109479.2	aAfgUfaAfgAfaGfaggCfuUfgGfcUfusCfsa	1123
AD-53759.1	A-110670.1	CfcCfcAfcCfcAfaGfcAfaGfcAfcAfl96	573	3533	A-109495.2	uGfuCfuGfcUfuGfcuuGfgGfuGfgGfcsUfsg	1124
AD-53760.1	A-110678.1	AfgCfaAfgCfaGfAfcCfaUfuUfaUfcUfuUfL96	574	3542	A-109511.2	aAfaGfaUfaAfaUfgucUfgCfuUfgCfusUfsg	1125
AD-53802.1	A-110685.1	UfuUfuGfgGfuCfuGfcUfcUfcUfgUfL96	575	3560	A-109525.2	aCfaGfaGfaGfAfcagAfcCfcAfaAfasGfsa	1126
AD-53803.1	A-110693.1	UfuUfcUfaGfaCfcUfgUfuUfuGfcUfuUfL96	576	3600	A-109541.2	aAfaGfcAfaAfaCfaggUfcUfaGfaAfasAfsa	1127
AD-53804.1	A-110701.1	AfcCfaAfgGfaGfgCfaGfgAfuUfcUfuUfL96	577	2815	A-109557.2	aAfaGfaAfuCfcUfgccUfcCfuUfgGfusGfsg	1128
AD-53805.1	A-110709.1	UfcAfgCfcAfaCfcCfcCfuCfcAfcUfaAfl96	578	3161	A-109573.2	uUfaGfuGfgAfgCfgggUfuGfgCfuGfasGfsa	1129
AD-53806.1	A-110717.1	CfaAfgCfaGfaCfaAfuUfuUfaUfcUfuUfL96	579	3544	A-109589.2	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfcsCfsu	1130
AD-53807.1	A-110725.1	GfgGfuCfuGfuCfcUfcUfcUfgUfuGfcAfl96	580	3564	A-109605.2	uGfcAfaCfaGfaGfaggAfcAfcCfcAfsa	1131
AD-53761.1	A-110639.1	CfcCfaCfaAfgCfcGfcCfuGfuGfcUfgAfl96	581	2080	A-109433.2	uCfaGfcAfcAfgGfcggCfuUfgUfgGfcsUfsg	1132
AD-53762.1	A-110647.1	GfcUfgGfgGfcUfGfAfgCfuUfuAfaAfl96	582	2481	A-109449.2	aUfuUfuAfaAfgCfucaGfcCfcCfaGfcsCfsc	1133
AD-53763.1	A-110655.1	GfcUfcUfaUfgCfcAfgGfcUfgUfgCfuAfl96	583	3064	A-109465.2	uAfgCfaCfaGfcCfuggCfaUfaGfaGfcsAfsa	1134
AD-53764.1	A-110663.1	GfuGfaGfgCfuGfgGfaAfgGfgGfaAfl96	584	3358	A-109481.2	uGfuUfcCfcCfuUfccuAfgCfcUfcAfcUfsg	1135
AD-53765.1	A-110671.1	CfcCfaCfcCfaAfgCfcAfaGfaCfaUfL96	585	3534	A-109497.2	aUfgUfcUfgCfuUfgccUfgGfgUfgGfcsGfsc	1136
AD-53766.1	A-110679.1	GfcAfgAfcAfuUfuAfuCfuUfuUfgGfuUfL96	586	3547	A-109513.2	aCfcCfaAfaAfgAfaaaAfuGfuCfuGfcsUfsg	1137
AD-53808.1	A-110686.1	UfuUfgGfgUfcUfgUfcCfuCfuGfuUfL96	587	3561	A-109527.2	aAfaAfgGfgAfgGfacaGfaCfcCfaAfasAfsa	1138
AD-53809.1	A-110694.1	UfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	588	3601	A-109543.2	aAfaAfgCfaAfaAfcagGfuCfuAfgAfasAfsa	1139
AD-53810.1	A-110702.1	GfgAfgGfcAfgGfAfuCfuUfcCfcUfL96	589	2820	A-109559.2	aAfuGfgGfaAfgAfaucCfuGfcCfuCfcsUfsg	1140

뉴플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53811.1	A-110710.1	CfcUfgCfcAfaGfcUfcAfcAfcAfgCfaAfl96	590	3247	A-109575.2	uUfgCfuGfuGfuGfagCfuUfgCfaGfcsCfsa	1141
AD-53812.1	A-110718.1	AfaGfcAfgAfcAfuUfuCfuUfuUfgAfl96	591	3545	A-109591.2	uCfaAfaAfgAfuAfaauGfuCfuGfcUfusGfsc	1142
AD-53813.1	A-110726.1	UfcUfaGfaCfcUfgUfuUfuGfcUfuUfL96	592	3602	A-109607.2	aAfaAfaGfcAfaAfaaGfgUfcUfaGfasAfsa	1143
AD-53767.1	A-110640.1	GfaGfgCfcAfcGfAfgGfuUfcAfgCfcCfaAfl96	593	2099	A-109435.2	uUfgGfgCfuGfaCfcucGfuGfgCfcUfcsAfsa	1144
AD-53768.1	A-110648.1	GfgAfgGfuGfcCfaGfgAfaGfcUfcUfL96	594	2650	A-109451.2	aGfgGfaGfcUfcUfcugGfcAfcCfuCfcsAfsa	1145
AD-53769.1	A-110656.1	CfuCfaGfcCfaAfcCfcCfcUfcCfaCfuAfl96	595	3160	A-109467.2	uAfgUfgGfaGfcGfgguUfgGfcUfgAfgAfsa	1146
AD-53770.1	A-110664.1	GfgCfuGfgGfaAfgGfgGfaAfcAfcAfl96	596	3362	A-109483.2	uCfuGfuGfuUfcCfcuUfcCfcAfgCfcsUfsg	1147
AD-53771.1	A-110672.1	CfcAfcCfcAfaGfcCfaGfaGfcAfcAfl96	597	3535	A-109499.2	aAfuGfuCfuGfcUfgucUfuGfgGfuGfcsGfsg	1148
AD-53772.1	A-110680.1	AfgAfcAfuUfuAfuUfcUfuUfgGfgUfcUfL96	598	3549	A-109515.2	aGfaCfcCfaAfaAfgauAfaAfuCfuGfcsGfsc	1149
AD-53814.1	A-110687.1	GfgUfgUfgUfcUfcUfcUfcUfgCfuUfL96	599	3565	A-109529.2	aGfgCfaAfcAfgAfgagGfaCfaGfaCfcsCfsa	1150
AD-53815.1	A-110695.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfL96	600	3603	A-109545.2	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgAfsa	1151
AD-53816.1	A-110703.1	GfaGfgCfaGfgAfuUfcUfuCfcCfaAfl96	601	2821	A-109561.2	uCfaUfgGfgAfaGfaauCfcUfgCfcUfcsCfsu	1152
AD-53817.1	A-110711.1	CfcAfaGfcUfcAfcAfcAfgCfaGfgAfl96	602	3251	A-109577.2	uUfuCfcUfgCfuGfuguGfaGfcUfuGfcsCfsa	1153
AD-53818.1	A-110719.1	AfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfgGfaAfl96	603	3546	A-109593.2	uCfcAfaAfaGfaUfaaaUfgUfcUfgCfusUfsg	1154
AD-53819.1	A-110727.1	GfuAfaCfuUfgAfaGfaUfaUfuUfaUfL96	604	3622	A-109609.2	aAfaUfaAfaUfaUfcuUfaAfgUfuAfcAfsa	1155
AD-53773.1	A-110641.1	CfaCfgAfgGfuCfaGfcCfcAfaCfaAfl96	605	2104	A-109437.2	aCfuGfgUfuGfgGfcugAfcCfuCfuUfgGfsc	1156
AD-53774.1	A-110649.1	AfcUfgUfgGfgGfcAfuUfuCfaCfaAfl96	606	2676	A-109453.2	aAfuGfgUfgGfaAfaugCfcCfaCfaGfasGfsa	1157
AD-53776.1	A-110665.1	GfaAfgGfgGfaAfcAfcAfgAfcCfaGfgAfl96	607	3368	A-109485.2	uCfcUfgGfuCfuGfuguUfcCfcCfuUfcsCfsc	1158
AD-53777.1	A-110673.1	CfaCfcCfaAfgCfaAfgCfaGfaCfaUfL96	608	3536	A-109501.2	aAfaUfgUfcUfgCfuugCfuUfgGfgUfgGfsg	1159
AD-53778.1	A-110681.1	AfcAfuUfuAfuCfuUfuUfgGfgUfcUfL96	609	3551	A-109517.2	aCfaGfaCfcCfaAfaagAfuAfaAfuGfusCfsu	1160



뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53820.1	A-110688.1	GfuCfuGfuCfcUfCfUfCfuUfuGfCfCfuUfL96	610	3566	A-109531.2	aAfgGfCfAfaCfaGfagaGfgAfcAfgCfsc	1161
AD-53821.1	A-110696.1	UfaGfaCfcUfgUfUfuGfcUfuUfuGfuAfl96	611	3604	A-109547.2	uAfcAfaAfaGfcAfaaaCfaGfgUfcUfasGfsa	1162
AD-53822.1	A-110704.1	CfuUfuCfuGfgAfuGfgCfaUfcUfaGfcAfl96	612	2973	A-109563.2	uGfcUfaGfaUfgCfcauCfaAfgAfaAfgsCfsu	1163
AD-53823.1	A-110712.1	AfaGfcUfcAfcAfcAfcAfcGfaGfgAfaCfuUfL96	613	3253	A-109579.2	aAfgUfuCfcUfgCfuguGfuGfaGfcUfusGfsg	1164
AD-53824.1	A-110720.1	GfaCfaUfuUfaUfCfUfuUfuGfgGfuCfuUfL96	614	3550	A-109595.2	aAfgAfcCfcAfaAfaaUfaUfaUfgUfcsUfsg	1165
AD-48400.4	A-98247.3	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	615		A-93455.5	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1166
AD-53779.1	A-110642.1	GfgGfaGfgCfcAfgGfcAfuCfaCfcGfuUfL96	616	2137	A-109439.2	aAfgCfGfgGfaUfgcuGfgCfcUfcCfcsUfsg	1167
AD-53780.1	A-110650.1	CfcAfcCfaAfgGfAfgGfgCfaGfgAfuUfL96	617	2813	A-109455.2	aGfaAfuCfcUfgCfuccCfuUfgGfuGfgsAfsf	1168
AD-53781.1	A-110658.1	GfcCfaAfgCfuCfAfcCfaCfaGfcAfgGfaAfl96	618	3250	A-109471.2	uUfcCfuGfcUfgUfgugAfgCfuUfgGfcsAfsf	1169
AD-53782.1	A-110666.1	AfaGfgGfgAfaCfAfcCfaCfaCfcAfgGfaAfl96	619	3369	A-109487.2	uUfcCfuGfgUfcUfgugUfuCfcCfcUfusCfsc	1170
AD-53783.1	A-110674.1	AfcCfAfaGfcAfaGfcAfgAfcAfuUfuAfl96	620	3537	A-109503.2	uAfaAfuGfuCfuGfcuuGfcUfuGfgGfusGfsg	1171
AD-53784.1	A-110682.1	UfuUfaUfcUfuUfUfgGfgGfuCfuCfcUfL96	621	3554	A-109519.2	aGfgAfcAfgAfcCfaaAfaGfaUfaAfasUfsg	1172
AD-53825.1	A-110689.1	UfcUfgUfcCfuCfUfCfuGfuUfgCfcUfuUfL96	622	3567	A-109533.2	aAfaGfgCfaAfcAfgagAfgGfaCfaGfasCfsc	1173
AD-53826.1	A-110697.1	UfuUfuGfuAfaUfUfUfgAfaGfaUfuUfL96	623	3618	A-109549.2	aAfaUfaUfcUfuCfaagUfuAfcAfaAfasGfsc	1174
AD-53827.1	A-110705.1	UfuCfuGfgAfuGfGfCfaUfcUfaGfcCfaAfl96	624	2975	A-109565.2	uUfgGfcUfaGfaUfgccAfuCfcAfgAfasAfsf	1175
AD-53828.1	A-110713.1	UfgAfaGfcCfaAfgGfcCfuUfuCfuUfaAfl96	625	3301	A-109581.2	uUfaAfgAfaGfaGfgcuUfgGfcUfuCfasGfsa	1176
AD-53829.1	A-110721.1	UfuAfuCfuUfuUfgGfgUfcUfgUfcCfuUfL96	626	3555	A-109597.2	aAfgGfaCfaGfaCfccaAfaAfgAfuAfasAfsu	1177
AD-53830.1	A-110872.1	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	627		A-110873.1	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasAfsu	1178
AD-53785.1	A-110643.1	AfuCfaAfcGfcUfUfCfcUfgCfuUfcCfaUfL96	628	2148	A-109441.2	aUfgGfcAfgCfaGfgaaGfcGfuGfgAfusGfsc	1179
AD-53786.1	A-110651.1	CfaCfcAfaGfgAfgGfcAfgGfaUfuCfuUfL96	629	2814	A-109457.2	aAfgAfaUfcCfuGfccuCfcUfuGfgUfsgGfsa	1180

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-53787.1	A-110659.1	CfaAfgCfuCfaCfaCfaGfcAfgGfaAfcUfL96	630	3252	A-109473.2	aGfuUfcCfuGfcUfgugUfgAfgCfuUfsgGfsc	1181
AD-53788.1	A-110667.1	GfgGfaAfcAfcAfgAfcCfaGfgAfaGfcUfL96	631	3372	A-109489.2	aGfcUfuCfcUfgGfuccuGfuGfuUfcCfcsCfsu	1182
AD-53789.1	A-110675.1	CfcCfaAfgCfaAfgGfcCfaGfaCfuUfaUfL96	632	3538	A-109505.2	aUfaAfaUfgUfcUfgcuUfgCfuUfgGfsgUfsg	1183
AD-53831.1	A-110690.1	CfuGfuCfuUfcUfCfUfgUfuGfcCfuUfuUfL96	633	3568	A-109535.2	aAfaAfgGfcAfaCfagaGfaGfgAfcAfgsAfsf	1184
AD-53832.1	A-110698.1	UfuUfgUfaAfcUfUfgGfaAfgAfuUfuAfl96	634	3619	A-109551.2	uAfaAfuAfuCfuUfcaaGfuUfaCfaAfasAfsf	1185
AD-53833.1	A-110706.1	CfuGfgAfuGfgCfAfuUfcUfaGfcCfaGfaAfl96	635	2977	A-109567.2	uUfcUfgGfcUfaGfaugCfcAfuCfcAfgsAfsa	1186
AD-53834.1	A-110714.1	AfgUfgAfgGfcUfgGfgAfaGfgGfgAfaAfl96	636	3357	A-109583.2	uUfuCfcCfcUfuCfccaGfcCfuCfaCfusGfsu	1187
AD-53835.1	A-110722.1	AfuCfuUfuUfgGfgUfcUfgUfcCfuUfL96	637	3557	A-109599.2	aAfgAfgGfaCfaGfaaccCfaAfaAfgAfasAfsa	1188
AD-48399.1	A-100981.1	CfaCfuUfaCfGfuGfaGfuAfcUfuCfGfAfl96	638		A-100982.1	uCfGfaGfuAfcUfcAfgCfGufaAfgUfsgAfsu	1189
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	639	3603	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1190
AD-53815.4	A-110695.4	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	640	3603	A-109545.5	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1191
AD-56633.1	A-115520.2	cuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	641	3603	A-109545.6	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1192
AD-56617.1	A-115535.1	CfuagAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	642	3603	A-109545.7	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1193
AD-56623.1	A-115536.1	CfuagAfcCfuGfuUfuUfgcuUfuUfguL96	643	3603	A-109545.8	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1194
AD-56629.1	A-115537.1	CfuagAfcuGfuUfuUfgcuUfuUfguL96	644	3603	A-109545.9	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1195
AD-56635.1	A-115538.1	CfuagAfcuGfuUfuUfgcuUfuUfguL96	645	3603	A-109545.10	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1196
AD-56641.1	A-115539.1	CfuagaccuGfuUfuUfgcuuuuL96	646	3603	A-109545.11	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1197
AD-56625.1	A-115542.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	647	3603	A-109545.12	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1198
AD-56631.1	A-115543.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	648	3603	A-109545.13	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1199
AD-56637.1	A-115544.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	649	3603	A-109545.14	aCfaAfaAfgCfaAfaaccAfgGfuCfuAfgsAfsa	1200

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56643.1	A-115545.1	CfuAfgAfCfCfuGfUfUfuUfgGfCfuUfUfUfgUfL96	650	3603	A-109545.15	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1201
AD-56649.1	A-115546.1	CfuAfgAfCfCfCfuGfUfUfuUfgGfCfuUfUfUfgUfL96	651	3603	A-109545.16	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1202
AD-56655.1	A-115547.1	CfuAfgAfCfCfCfuGfUfUfuUfgGfCfuUfUfUfgUfL96	652	3603	A-109545.17	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1203
AD-56615.1	A-110695.5	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	653	3603	A-115519.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1204
AD-56621.1	A-115520.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	654	3603	A-115519.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1205
AD-56627.1	A-115521.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	655	3603	A-115519.3	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1206
AD-56639.1	A-115520.3	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	656	3603	A-115522.1	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1207
AD-56645.1	A-110695.6	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	657	3603	A-115522.2	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1208
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	658	3603	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1209
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	659	3603	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1210
AD-56616.1	A-115523.3	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	660	3603	A-115526.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1211
AD-56622.1	A-115527.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	661	3603	A-115526.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1212
AD-56628.1	A-115527.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	662	3603	A-115528.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1213
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	663	3603	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1214
AD-56640.1	A-115529.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	664	3603	A-115531.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1215
AD-56646.1	A-115529.3	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	665	3603	A-115532.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1216
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	666	3603	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1217
AD-56611.1	A-115533.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	667	3603	A-115534.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1218

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56647.1	A-110695.7	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	668	3603	A-115540.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1219
AD-56653.1	A-115535.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	669	3603	A-115540.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1220
AD-56612.1	A-115536.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	670	3603	A-115540.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1221
AD-56618.1	A-115537.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	671	3603	A-115540.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1222
AD-56624.1	A-115538.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	672	3603	A-115540.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1223
AD-56630.1	A-115539.2	CfuagaccuGfUfUfuUfgcuuuuugL96	673	3603	A-115540.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1224
AD-56636.1	A-110695.8	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	674	3603	A-115541.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1225
AD-56642.1	A-115535.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	675	3603	A-115541.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1226
AD-56648.1	A-115536.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	676	3603	A-115541.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1227
AD-56654.1	A-115537.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	677	3603	A-115541.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1228
AD-56613.1	A-115538.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	678	3603	A-115541.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1229
AD-56619.1	A-115539.3	CfuagaccuGfUfUfuUfgcuuuuugL96	679	3603	A-115541.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1230
AD-56614.1	A-110695.9	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	680	3603	A-115548.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1231
AD-56620.1	A-115542.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	681	3603	A-115548.2	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1232
AD-56626.1	A-115543.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	682	3603	A-115548.3	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1233
AD-56632.1	A-115544.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	683	3603	A-115548.4	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1234
AD-56638.1	A-115545.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	684	3603	A-115548.5	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1235
AD-56644.1	A-115546.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	685	3603	A-115548.6	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1236
AD-56650.1	A-115547.2	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	686	3603	A-115548.7	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1237

등록특허 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		L96					
AD-56656.1	A-110695.10	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	687	3603	A-115549.1	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1238
AD-56662.1	A-115542.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	688	3603	A-115549.2	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1239
AD-56668.1	A-115543.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	689	3603	A-115549.3	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1240
AD-56673.1	A-115544.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	690	3603	A-115549.4	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1241
AD-56678.1	A-115545.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	691	3603	A-115549.5	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1242
AD-56683.1	A-115546.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	692	3603	A-115549.6	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1243
AD-56688.1	A-115547.3	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	693	3603	A-115549.7	aCfaAfaAfgGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1244
AD-56657.1	A-115550.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	694	3603	A-115551.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1245
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	695	3603	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1246
AD-56669.1	A-115554.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	696	3603	A-115555.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1247
AD-56674.1	A-115556.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	697	3603	A-115557.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1248
AD-56679.1	A-115558.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	698	3603	A-115559.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1249
AD-56684.1	A-115560.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	699	3603	A-115561.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1250
AD-56689.1	A-115535.4	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	700	3603	A-115562.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1251
AD-56693.1	A-115520.4	cuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	701	3603	A-115563.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1252
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	702	3603	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1253
AD-56664.1	A-115566.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	703	3603	A-115567.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1254

등록특허 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56670.1	A-115568.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	704	3603	A-115569.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1255
AD-56680.1	A-115572.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	705	3603	A-115573.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfuAfgsAfsa	1256
AD-56685.1	A-115574.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	706	3603	A-115575.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsAfsa	1257
AD-56690.1	A-115542.4	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	707	3603	A-115576.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1258
AD-56694.1	A-115577.1	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	708	3603	A-115578.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1259
AD-56659.1	A-110695.12	CfuAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	709	3603	A-115579.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1260
AD-56665.1	A-115580.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	710	3605	A-115581.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1261
AD-56671.1	A-115582.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	711	3605	A-115583.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1262
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	712	3605	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1263
AD-56681.1	A-115586.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	713	3605	A-115587.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1264
AD-56686.1	A-115588.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	714	3605	A-115589.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1265
AD-56691.1	A-115590.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	715	3605	A-115591.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1266
AD-56695.1	A-115592.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	716	3605	A-115593.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1267
AD-56660.1	A-115594.1	agAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	717	3605	A-115595.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1268
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	718	3605	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1269
AD-56672.1	A-115598.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	719	3605	A-115599.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1270
AD-56677.1	A-115600.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	720	3605	A-115601.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfusAfsa	1271
AD-56682.1	A-115602.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	721	3605	A-115603.1	aCfaAfaAfgCfaaaacAfgGfuCfusAfsa	1272
AD-56687.1	A-115604.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	722	3605	A-115605.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfusAfsa	1273
AD-56692.1	A-115606.1	AfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	723	3605	A-115607.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfusAfsa	1274

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56696.1	A-115608.1	ATGATCfCfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfL96	724	3605	A-115609.1	aCfAfaAfgCfAfaAacAfgGfucusAfsG	1275
AD-56661.1	A-115580.2	AfgATCfCfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfL96	725	3605	A-115610.1	aCfAfaAfgCfAfaAacAfgGfUfCfusasG	1276
AD-56667.1	A-115611.1	gATCfCfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfL96	726	3605	A-115612.1	aCfAfaAfgCfAfaAacAfgGfUfCfauSa	1277
AD-53806.11	A-110717.10	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	727	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1278
AD-53806.13	A-110717.11	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	728	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1279
AD-53806.12	A-110717.12	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	729	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1280
AD-53806.5	A-110717.4	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	730	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1281
AD-53806.6	A-110717.5	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	731	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1282
AD-53806.7	A-110717.6	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	732	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1283
AD-53806.8	A-110717.7	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	733	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1284
AD-53806.9	A-110717.8	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	734	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1285
AD-53806.10	A-110717.9	CfAfgCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfUfL96	735	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1286
AD-56979.1	A-116393.1	caATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	736	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1287
AD-56979.2	A-116393.2	caATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	737	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1288
AD-56975.3	A-116394.1	(C)ATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	738	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1289
AD-56975.4	A-116394.2	(C)ATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	739	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1290
AD-56975.5	A-116394.3	(C)ATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	740	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1291
AD-56975.1	A-116394.4	(C)ATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	741	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1292
AD-56975.2	A-116394.5	(C)ATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	742	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1293
AD-56983.1	A-116400.1	CbaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	743	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1294

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56983.2	A-116400.2	CbaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	744	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1295
AD-56983.3	A-116400.3	CbaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	745	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1296
AD-56983.4	A-116400.4	CbaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	746	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1297
AD-56983.5	A-116400.5	CbaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	747	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1298
AD-56977.3	A-116406.1	CfaagCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	748	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1299
AD-56977.1	A-116406.2	CfaagCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	749	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1300
AD-56977.2	A-116406.3	CfaagCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	750	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1301
AD-56976.1	A-116407.1	CfaagCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	751	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1302
AD-56976.2	A-116407.2	CfaagCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	752	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1303
AD-56980.1	A-116408.1	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	753	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1304
AD-56980.2	A-116408.2	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	754	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1305
AD-56984.1	A-116409.1	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	755	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1306
AD-56984.2	A-116409.2	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	756	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1307
AD-56987.1	A-116410.1	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	757	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1308
AD-56987.2	A-116410.2	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	758	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1309
AD-56991.1	A-116415.1	CfaagCfagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	759	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1310
AD-56993.1	A-116416.1	CfaagcagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	760	3544	A-109589.16	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1311
AD-56995.1	A-116417.1	CfaagcagaCfAfaUfUfUfUfUfUfL96	761	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1312
AD-56978.1	A-116418.1	CfaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	762	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1313
AD-56978.2	A-116418.2	CfaATGfCfAfaGfAfaUfUfUfUfUfUfL96	763	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1314

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-56981.1	A-116419.1	CfaAfgGcGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	764	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1315
AD-56985.1	A-116420.1	CfaAfgGcGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	765	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1316
AD-56988.1	A-116421.1	CfaAfgGcGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	766	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1317
AD-56988.2	A-116421.2	CfaAfgGcGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	767	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1318
AD-56988.3	A-116421.3	CfaAfgGcGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	768	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1319
AD-56982.1	A-116426.1	CfaAfgcaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	769	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1320
AD-56982.2	A-116426.2	CfaAfgcaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	770	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1321
AD-56986.1	A-116428.1	CfaAfgCfagaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	771	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1322
AD-56986.2	A-116428.2	CfaAfgCfagaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	772	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1323
AD-56989.1	A-116430.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	773	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1324
AD-56990.1	A-116432.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	774	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1325
AD-56992.1	A-116434.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	775	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1326
AD-56992.2	A-116434.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	776	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1327
AD-56994.1	A-116436.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	777	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1328
AD-56994.2	A-116436.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	778	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1329
AD-56996.1	A-116438.1	caagCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	779	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1330
AD-57001.1	A-116440.1	CfaAfgcagaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	780	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1331
AD-57007.1	A-116442.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	781	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1332
AD-57013.1	A-116444.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	782	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1333
AD-57019.1	A-116446.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	783	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1334

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-57022.1	A-116448.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	784	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1335
AD-57025.1	A-116449.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	785	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1336
AD-56997.1	A-116450.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	786	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1337
AD-57002.1	A-116452.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	787	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1338
AD-57008.1	A-116453.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	788	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1339
AD-57014.1	A-116454.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	789	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1340
AD-57020.1	A-116455.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	790	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1341
AD-57020.2	A-116455.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	791	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1342
AD-57026.1	A-116457.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	792	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1343
AD-57003.1	A-116460.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	793	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1344
AD-57009.1	A-116462.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	794	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1345
AD-57015.1	A-116464.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	795	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1346
AD-57023.1	A-116467.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	796	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1347
AD-57027.1	A-116469.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	797	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1348
AD-56998.1	A-116471.1	CfaAfgCfagaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	798	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1349
AD-57004.1	A-116473.1	CfaAfgcaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	799	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1350
AD-57010.1	A-116475.1	CfaagCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	800	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1351
AD-57016.1	A-116477.1	caAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	801	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1352
AD-56999.2	A-116479.1	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	802	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1353
AD-56999.1	A-116479.2	CfaAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	803	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1354



듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-57021.1	A-116481.1	CfaAfgCfAfgCfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	804	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1355
AD-57024.1	A-116483.1	CfaAfgCfAfgCfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	805	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1356
AD-57005.1	A-116486.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfuUfL96	806	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1357
AD-57011.1	A-116488.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfuUfL96	807	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1358
AD-57017.1	A-116490.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfUfuUfL96	808	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1359
AD-57000.2	A-116492.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	809	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1360
AD-57000.3	A-116492.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	810	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1361
AD-57000.1	A-116492.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	811	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1362
AD-57006.2	A-116494.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	812	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1363
AD-57006.3	A-116494.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	813	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1364
AD-57006.1	A-116494.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce o)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	814	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1365
AD-57012.1	A-116498.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)Ubl96	815	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1366
AD-57018.1	A-116500.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ce	816	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1367

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		o)Uf(Teo)Uf(Teo)Ubl96					
AD-53815.1		CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	817	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1368
AD-57928.40		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	818	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1369
AD-59182.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	819	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1370
AD-59184.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	820	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1371
AD-59186.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	821	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1372
AD-59171.13		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	822	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1373
AD-59176.7		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	823	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1374
AD-59170.7		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	824	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1375
AD-59175.7		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	825	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1376
AD-59179.7		csusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	826	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1377
AD-59218.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	827	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1378
AD-59222.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	828	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1379
AD-59226.1		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	829	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1380
AD-59230.1		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	830	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1381
AD-59235.1		csusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	831	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1382
AD-59207.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	832	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1383
AD-59211.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	833	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1384
AD-59215.1		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	834	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1385
AD-59219.1		CfsusagacCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	835	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1386

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-59223.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuL96	836	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1387
AD-59181.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	837	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1388
AD-59172.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	838	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1389
AD-59177.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	839	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1390
AD-59180.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	840	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1391
AD-59183.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	841	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1392
AD-59185.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	842	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1393
AD-59173.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	843	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1394
AD-59232.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	844	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1395
AD-59236.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	845	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1396
AD-59216.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	846	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1397
AD-59220.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	847	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1398
AD-59224.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	848	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1399
AD-59228.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	849	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1400
AD-59233.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	850	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1401
AD-59237.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	851	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1402

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-59209.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	852	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1403
AD-59208.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	853	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1404
AD-59212.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	854	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1405
AD-59210.1		csusAGAccuGuuuuGcuuuuGuL96	855	3601		AscsAAAAAGcAAAACAGGucuaAGsasa	1406
AD-59214.1		AsGsAccuGuuuuGcuuuuGuL96	856	3603		AscsAAAAAGcAAAACAGGucuaAsG	1407
AD-59227.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	857	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1408
AD-59231.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	858	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1409
AD-59198.3		(C3m)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	859	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1410
AD-59200.3		(C3m)(U3m)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	860	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1411
AD-59203.3		(m5Cam)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	861	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1412
AD-59204.3		(m5Cam)(Tam)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	862	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1413
AD-59188.3		(m5Cams)(Tams)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	863	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1414
AD-59191.3		(m5Cams)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	864	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1415

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		fl96					
AD-59213.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	865	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1416
AD-59217.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	866	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3m)(A3m)a	1417
AD-59221.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	867	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aam)a	1418
AD-59225.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	868	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gam)(Aam)a	1419
AD-59229.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	869	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aams)a	1420
AD-59234.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	870	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gams)(Aams)a	1421
AD-59238.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	871	3601		(A3m)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas	1422
AD-59241.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	872	3601		as(C3m)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1423
AD-59245.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	873	3601		(Aam)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas	1424
AD-59250.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	874	3601		as(m5Cam)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1425

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-59246.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	875	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1426
AD-59253.2		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	876	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1427
AD-59242.1		AfsgsAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	877	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1428
AD-59253.1		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	878	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1429
AD-59258.1		usasgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	879	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsgsa	1430
AD-59251.1		CfsusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	880	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfgsg	1431
AD-59256.1		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	881	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusAf	1432
AD-59260.1		AfsgsAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	882	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1433
AD-59248.1		gsAfsaCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	883	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1434
AD-59247.1		gsAfsaCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	884	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1435
AD-59252.1		AfsgsAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	885	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1436
AD-59257.1		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	886	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1437
AD-59261.1		AfsgsAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	887	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1438
AD-59262.1		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	888	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1439
AD-59265.1		csusAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	889	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1440
AD-59196.13		usAfsaAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	890	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1441
AD-59189.11		AfsgsAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	891	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1442
AD-59190.3		usCfsuAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	892	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1443
AD-59192.3		UfsusCfuAfgAfcCfuGfufUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	893	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1444

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-59240.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuugUL96	894	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1445
AD-59244.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuugUL96	895	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1446
AD-59202.7		(C3m)usagaccuuuuugcuuuugUL96	896	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1447
AD-59195.5		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuugUL96	897	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1448
AD-59249.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuugCfuuuugUL96	898	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1449
AD-59254.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuugUL96	899	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1450
AD-59259.1		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuugUL96	900	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1451
AD-59264.1		(C3m)usagaccuuuuugcuuuugUL96	901	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1452
AD-59264.2		(C3m)usagaccuuuuugcuuuugUL96	902	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1453
AD-59255.1		CsusagaccuGfuUfuUfuugcuuuugUL96	903	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1454
AD-57928.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	904	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1455
AD-58893.1		CfsuAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	905	3601		asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1456
AD-58894.1		CfusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	906	3601		aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsaa	1457

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
AD-58895.1		CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	907	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1458
AD-58896.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	908	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1459
AD-58897.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	909	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1460
AD-58898.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	910	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1461
AD-58899.1		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	911	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1462
AD-58900.1		CfsasAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	912	NA		asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgscsu	1463
AD-58902.1		UfsusUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	913	3597		asAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfgsu	1464
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	914			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1465
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	915			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1466
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	916			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1467
		(A3mx)gAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	917			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1468
		(A3mx)gAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	918			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1469
		(A3mx)gAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	919			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1470
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	920			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1471
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfuUfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	921			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(G3	1472

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		UfL96				mx)(A3mx)a	
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	922			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1473
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	923			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1474
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	924			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3 mx)a	1475
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	925			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3 mx)(A3mx)a	1476
		(C3mx)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	926			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1477
		(Chd)susAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	927			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1478
		(phe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	928			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1479
		(phe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	929			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1480
		(pshe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	930			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1481
		(pshe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	931			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1482
		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	932			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1483
		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	933			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx) g	1484

[0681]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM 174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		Cfs(Uhd)sAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	934			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1485
		CfsusAfgAf(Chd)CfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	935			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1486
		CfsusAfgAfc(Chd)uGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	936			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1487
		CfsusAfgAfcCf(Uhd)GfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL9 6	937			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1488
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf(Uhd)UfgCfuUfuUfgUfL9 6	938			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1489
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf(Ggn)CfuUfuUfgUfL9 6	939			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1490
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Cgn)uUfuUfgUfL96	940			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1491
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Chd)uUfuUfgUfL96	941			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1492
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Tgn)UfuUfgUfL96	942			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1493
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Uhd)UfuUfgUfL9 6	943			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1494
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfu(Tgn)uUfgUfL96	944			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1495
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Tgn)UfgUfL96	945			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1496
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Uhd)UfgUfL9 6	946			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1497

[0682]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Tgn)gUfL96	947			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1498
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uhd)gUfL96	948			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1499
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Ugn)UfL96	949			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1500
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Ugn)L96	950			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1501
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uhd)L96	951			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1502
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Ug)L96	952			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1503
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	953			(Agn)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1504
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	954			(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1505
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	955			P(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1506
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	956			as(Cgn)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1507
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	957			asCfs(Agn)AfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1508
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	958			asCfsa(Agn)aAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1509
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	959			asCfsaAf(Agn)AfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1510
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	960			asCfsaAfa(Agn)gCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1511
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	961			asCfsaAfaAf(Ggn)CfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1512
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	962			asCfsaAfaAfg(Cgn)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1513

[0683]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 서열	SEQ ID NO:	NM_174936.3 에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	963			asCfsaAfaAfgCf(Agn)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1514
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	964			asCfsaAfaAfgCfa(Agn)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1515
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	965			asCfsaAfaAfgCfaAf(Agn)acAfgGfuCfuAfgsasa	1516
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	966			asCfsaAfaAfgCfaAfa(Agn)cAfgGfuCfuAfgsasa	1517
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	967			asCfsaAfaAfgCfaAfaa(Cgn)AfgGfuCfuAfgsasa	1518
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	968			asCfsaAfaAf(CfaAfaacAfgGfuCfuAf)sasa	1519
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	969			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1520
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	970			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1521
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	971			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(G3mx)(A3mx)a	1522
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	972			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1523
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uf)L96	973			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1524

[0684]



듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 시열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 시열	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	974			P(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1525
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	975			a(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1526
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	976			as(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1527
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	977			(A3mx)(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1528
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	978			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1529
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	979			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1530
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	980			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1531
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	981			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa(phe)	1532
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	982			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaas(phe)	1533
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	983			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa(phe)	1534
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	984			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas(phe)	1535

[0685]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 시열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 시열	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	985			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgas(phe)	1536
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	986			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfga(phe)	1537
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	987			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf(Uhd)CfuAfgsasa	1538
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	988			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCf(Uhd)Afgsasa	1539
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	989			asCfsaAfaAfg(Chd)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1540
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	990			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1541
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	991			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1542
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	992			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1543
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	993			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1544
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	994			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1545
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	995			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1546
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	996			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1547
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	997			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1548
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	998			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1549
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	999			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1550
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1000			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuaAfgsasa	1551
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1001			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1552
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1002			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1553

[0686]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 올리고 시열	SEQ ID NO:	NM_174936.3에 비한 위치	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 시열	SEQ ID NO:
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfCfuUfuUfUfL96	1003			asCfsaAfaAfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1554
		CfsusAfgAfcCfuGFUFUfuUfCfuUfuUfUfL96	1004			asCfsaAfaAfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1555
		CfsusAfaAfCfuGFUFUfuUfCfuUfuUfUfL96	1005			asCfsaAfaAfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1556

[0687]

[0688]

[0689]

## 실시예 2. 시험관 내 및 생체 내 스크리닝

이들 듀플렉스의 하위세트를 시노물구스 원숭이 간세포에서의 단일 용량 자유 흡수 분석에서 효능에 대하여 측정하였다. 약술하면, 시노물구스 원숭이 일차 간세포(PCH)를 3가지 농도, 500 nM, 100 nM 및 10 nM의 콘쥬게이

트된 변형 siRNA 듀플렉스로 처리하였다. 100 nM 및 10 nM 자유 흡수 분석을 2회 수행하였으며, 데이터는 대조군에 비하여 남아 있는 평균 전령  $\pm$  표준 편차(SD)로 표시되어 있다. 500 nM 스크린을 1회 수행하였다. 표 3은 이들 분석의 결과를 보여준다.

[0690] 표 3. 시노물구스 원숭이 일차 간세포에서의 자유 흡수에 의한 PCSK9 효능 스크린

듀플렉스 식별번호	PCH 500 nM	PCH 100nM Avg	PCH 10nM Avg	PCH 100nM SD	PCH 10nM SD
AD-48399	1.08	1.03	0.98	0.09	0.02
AD-48399	0.97	0.95	1.10	0.03	0.09
AD-48399	0.89	0.98	1.02	0.06	0.06
AD-48399	1.04	1.00	1.01	0.02	0.08
AD-48399	0.92	1.03	0.96	0.02	0.09
AD-48399	1.13	1.03	0.96	0.05	0.01
AD-48400	0.48	0.63	0.90	0.04	0.00
AD-48400.4	0.65	0.78	0.89	0.14	0.13
AD-53649.1	0.96	0.96	1.14	0.02	0.07
AD-53650.1	0.97	0.92	1.15	0.01	0.06
AD-53651.1	1.02	0.98	1.15	0.13	0.10
AD-53652.1	0.83	0.89	1.14	0.20	0.05
AD-53653.1	0.85	0.95	1.26	0.04	0.07
AD-53654.1	0.84	0.93	1.19	0.02	0.13
AD-53656.1	0.92	0.92	1.07	0.05	0.03
AD-53657.1	0.92	0.89	1.02	0.05	0.03
AD-53658.1	0.89	0.83	0.97	0.04	0.14
AD-53659.1	0.79	0.82	1.05	0.06	0.13
AD-53660.1	0.89	0.86	0.98	0.07	0.07
AD-53661.1	0.92	1.03	1.07	0.02	0.04
AD-53663.1	0.88	0.90	1.08	0.03	0.02
AD-53664.1	0.95	0.86	1.00	0.09	0.13
AD-53665.1	0.92	0.91	1.05	0.01	0.13
AD-53666.1	0.73	0.80	0.95	0.08	0.02
AD-53667.1	0.95	0.96	1.12	0.06	0.03

[0691]

AD-53668.1	1.03	0.89	1.17	0.03	0.12
AD-53669.1	1.12	0.90	1.05	0.01	0.15
AD-53670.1	0.85	0.88	1.00	0.06	0.06
AD-53671.1	0.87	0.90	0.93	0.02	0.04
AD-53672.1	0.87	0.86	0.95	0.04	0.16
AD-53674.1	0.69	0.75	0.92	0.08	0.02
AD-53675.1	0.99	0.92	1.17	0.11	0.06
AD-53676.1	0.90	0.87	1.10	0.03	0.08
AD-53677.1	1.22	0.86	1.12	0.10	0.04
AD-53678.1	1.01	0.98	1.03	0.03	0.12
AD-53679.1	0.96	0.85	1.02	0.04	0.11
AD-53680.1	1.21	0.94	0.99	0.03	0.01
AD-53681.1	1.02	0.94	1.01	0.01	0.11
AD-53682.1	0.98	0.90	1.01	0.06	0.11
AD-53683.1	0.95	0.90	1.01	0.02	0.08
AD-53684.1	1.14	1.01	1.01	0.09	0.07
AD-53685.1	0.96	0.92	1.03	0.00	0.07
AD-53687.1	1.31	0.91	1.02	0.02	0.11
AD-53688.1	0.90	0.95	0.96	0.03	0.03
AD-53689.1	0.97	0.95	1.05	0.04	0.07
AD-53690.1	0.82	0.97	0.99	0.13	0.08
AD-53691.1	0.99	1.01	0.97	0.01	0.12
AD-53692.1	1.11	0.91	1.00	0.04	0.03
AD-53693.1	1.02	0.96	1.02	0.04	0.10
AD-53694.1	1.12	0.98	0.97	0.07	0.06
AD-53695.1	0.97	1.04	0.94	0.11	0.08
AD-53696.1	0.85	0.91	1.23	0.10	0.01
AD-53697.1	0.89	0.91	1.06	0.03	0.00
AD-53698.1	0.90	0.86	1.15	0.06	0.01
AD-53699.1	0.84	0.85	1.07	0.00	0.03
AD-53700.1	0.93	1.02	1.21	0.02	0.15
AD-53701.1	1.01	0.96	1.12	0.00	0.17
AD-53702.1	0.95	0.94	1.06	0.05	0.15
AD-53703.1	0.82	0.85	1.04	0.07	0.13
AD-53704.1	0.92	0.97	0.94	0.04	0.02

[0692]

AD-53705.1	0.96	0.98	1.00	0.11	0.15
AD-53706.1	0.90	0.97	1.03	0.01	0.20
AD-53707.1	0.86	0.98	1.11	0.14	0.24
AD-53708.1	1.10	0.94	1.05	0.02	0.15
AD-53709.1	0.79	0.84	1.08	0.01	0.18
AD-53710.1	1.03	0.91	1.06	0.01	0.09
AD-53711.1	0.90	0.90	0.99	0.00	0.28
AD-53712.1	0.97	0.92	0.97	0.00	0.12
AD-53713.1	0.98	0.93	1.07	0.01	0.16
AD-53714.1	1.09	0.86	0.99	0.03	0.09
AD-53715.1	1.04	0.83	0.94	0.06	0.06
AD-53716.1	0.82	0.85	1.02	0.05	0.14
AD-53717.1	0.98	0.94	0.98	0.11	0.12
AD-53718.1	0.89	1.04	1.01	0.18	0.01
AD-53719.1	0.98	1.05	1.05	0.06	0.17
AD-53720.1	1.02	0.88	1.08	0.01	0.15
AD-53721.1	0.88	0.95	1.03	0.07	0.11
AD-53722.1	0.98	0.95	1.01	0.06	0.12
AD-53723.1	0.89	0.89	1.02	0.10	0.06
AD-53724.1	0.98	0.93	1.00	0.13	0.01
AD-53725.1	1.04	1.05	1.09	0.19	0.11
AD-53726.1	0.87	0.88	0.88	0.00	0.02
AD-53727.1	0.82	0.92	1.02	0.05	0.13
AD-53728.1	0.86	0.93	1.06	0.03	0.08
AD-53729.1	0.86	0.81	1.02	0.12	0.03
AD-53730.1	1.01	0.95	1.02	0.07	0.01
AD-53731.1	0.99	0.98	1.00	0.08	0.07
AD-53732.1	0.93	0.86	1.01	0.12	0.11
AD-53733.1	1.06	1.02	1.08	0.05	0.06
AD-53734.1	0.95	0.93	1.04	0.12	0.05
AD-53735.1	1.00	0.93	1.01	0.02	0.06
AD-53736.1	0.90	1.09	1.16	0.05	0.01
AD-53737.1	0.94	0.93	1.00	0.02	0.09
AD-53738.1	0.93	0.79	0.93	0.03	0.01
AD-53739.1	1.11	0.90	0.90	0.05	0.00

[0693]

AD-53740.1	0.86	0.92	0.97	0.08	0.01
AD-53741.1	0.96	0.84	0.92	0.00	0.07
AD-53742.1	1.03	0.93	1.03	0.04	0.06
AD-53743.1	0.92	0.98	1.05	0.08	0.14
AD-53744.1	0.95	1.02	1.03	0.08	0.12
AD-53745.1	0.81	0.99	1.11	0.10	0.18
AD-53746.1	0.65	0.83	1.04	0.07	0.16
AD-53747.1	0.82	0.88	1.02	0.05	0.13
AD-53748.1	0.46	0.59	0.72	0.06	0.07
AD-53749.1	0.93	0.90	1.04	0.12	0.16
AD-53750.1	0.90	1.02	0.97	0.02	0.10
AD-53751.1	0.92	0.87	1.02	0.19	0.16
AD-53752.1	0.73	0.88	0.99	0.06	0.18
AD-53753.1	0.87	0.97	1.06	0.07	0.19
AD-53754.1	0.43	0.58	0.72	0.10	0.05
AD-53755.1	1.01	0.99	1.03	0.03	0.02
AD-53757.1	0.98	0.91	1.07	0.05	0.13
AD-53758.1	0.63	0.73	0.92	0.05	0.00
AD-53759.1	0.91	0.92	0.99	0.02	0.08
AD-53760.1	0.51	0.67	0.80	0.03	0.12
AD-53761.1	0.89	1.07	1.10	0.11	0.18
AD-53762.1	1.06	1.00	0.96	0.12	0.10
AD-53763.1	0.95	1.10	1.00	0.07	0.09
AD-53764.1	0.99	0.94	0.99	0.05	0.16
AD-53765.1	0.92	0.87	0.86	0.09	0.11
AD-53766.1	0.75	0.78	0.86	0.09	0.14
AD-53767.1	1.01	1.02	0.97	0.05	0.18
AD-53768.1	0.89	1.07	0.97	0.09	0.15
AD-53769.1	0.89	1.11	0.95	0.05	0.11
AD-53770.1	0.76	1.01	0.98	0.01	0.12
AD-53771.1	0.70	0.74	0.84	0.06	0.12
AD-53772.1	0.72	0.83	0.85	0.04	0.11
AD-53773.1	0.96	1.00	0.98	0.05	0.07
AD-53774.1	0.75	0.92	1.01	0.06	0.14
AD-53776.1	0.78	0.94	0.97	0.11	0.08

[0694]

AD-53777.1	0.67	0.68	0.74	0.11	0.01
AD-53778.1	0.74	0.73	0.92	0.13	0.14
AD-53779.1	1.00	0.98	0.95	0.14	0.04
AD-53780.1	0.90	0.92	0.98	0.12	0.05
AD-53781.1	0.84	0.95	1.00	0.17	0.06
AD-53782.1	0.87	0.92	0.90	0.11	0.02
AD-53783.1	0.71	0.79	0.78	0.14	0.03
AD-53784.1	0.68	0.82	0.86	0.10	0.10
AD-53785.1	1.10	0.96	0.96	0.09	0.07
AD-53786.1	0.98	0.89	0.95	0.20	0.14
AD-53787.1	1.23	0.93	1.00	0.11	0.21
AD-53788.1	0.95	0.90	0.94	0.17	0.08
AD-53789.1	0.55	0.60	0.78	0.09	0.08
AD-53790.1	0.70	0.91	1.04	0.08	0.16
AD-53791.1	0.47	0.67	0.92	0.12	0.09
AD-53792.1	0.52	0.75	0.89	0.06	0.04
AD-53793.1	0.88	1.03	1.07	0.20	0.09
AD-53794.1	0.85	1.00	1.09	0.17	0.22
AD-53795.1	0.58	0.71	1.00	0.10	0.12
AD-53796.1	0.62	0.78	0.96	0.07	0.12
AD-53797.1	0.72	0.78	0.93	0.12	0.10
AD-53798.1	0.50	0.55	0.76	0.08	0.03
AD-53799.1	0.98	0.92	1.10	0.11	0.21
AD-53800.1	0.59	0.65	0.87	0.15	0.14
AD-53801.1	0.81	0.84	1.05	0.14	0.18
AD-53802.1	0.68	0.79	1.03	0.13	0.13
AD-53803.1	0.51	0.53	0.77	0.09	0.05
AD-53804.1	0.94	0.86	1.05	0.15	0.15
AD-53805.1	0.95	0.93	1.03	0.12	0.19
AD-53806.1	0.38	0.45	0.78	0.05	0.12
AD-53807.1	0.85	0.95	1.15	0.09	0.24
AD-53808.1	0.81	0.85	0.93	0.08	0.11
AD-53809.1	0.50	0.62	0.77	0.00	0.12
AD-53810.1	0.84	0.82	0.98	0.16	0.22
AD-53811.1	0.94	0.95	1.00	0.10	0.11

[0695]



AD-53812.1	0.61	0.76	0.97	0.14	0.22
AD-53813.1	0.67	0.76	0.94	0.01	0.15
AD-53814.1	0.58	0.67	0.84	0.11	0.19
AD-53815.1	0.49	0.50	0.72	0.09	0.17
AD-53816.1	0.82	0.91	0.93	0.08	0.10
AD-53817.1	0.92	0.94	1.07	0.13	0.36
AD-53818.1	0.83	0.99	0.99	0.07	0.41
AD-53819.1	0.61	0.75	0.88	0.24	0.16
AD-53820.1	0.71	0.81	0.92	0.17	0.04
AD-53821.1	0.56	0.54	0.68	0.13	0.05
AD-53822.1	1.24	0.88	1.05	0.12	0.17
AD-53823.1	1.03	0.86	0.99	0.11	0.18
AD-53824.1	0.76	0.73	0.93	0.16	0.11
AD-53825.1	0.57	0.63	0.82	0.18	0.04
AD-53826.1	0.54	0.51	0.78	0.08	0.07
AD-53827.1	0.99	0.91	1.05	0.12	0.08
AD-53828.1	0.69	0.77	0.87	0.09	0.16
AD-53829.1	0.72	0.91	0.95	0.11	0.16
AD-53830.1	0.48	0.73	0.76	0.11	0.01
AD-53831.1	0.97	0.92	1.00	0.22	0.25
AD-53832.1	0.68	0.63	0.81	0.15	0.02
AD-53833.1	0.92	0.90	0.84	0.20	0.03
AD-53834.1	1.15	0.93	0.86	0.16	0.02
AD-53835.1	0.88	0.79	0.81	0.18	0.03
PBS	0.90	1.02	0.99	0.04	0.15

[0696]

[0697]

또한, 변형된 및 콘쥬게이트된 PCSK9 siRNA 듀플렉스를 3가지 인간 세포주에서 전달감염 분석에 의해 효능에 대하여 측정하였다. PCSK9 siRNA를 2가지 용량, 10 nM 및 0.1 nM에서 3가지 상이한 세포주, HeLa, Hep3B 및 HepG2에서 전달감염시켰다. 이들 분석의 결과는 표 4에 나타나 있으며, 데이터는 대조군에 비한 잔류 전령의 비율로 표현되어 있다.

[0698]

도 1은 자유 흡수 분석과 전달감염 분석 간에, PCSK9 듀플렉스들의 침묵화 활성화에 일반적인 재현성이 있음을 보여준다.

[0699]

시노볼구스 세포에서의 자유 흡수와 Hep3B 세포에서의 전달감염에 의한 선택된 듀플렉스에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 표 5에 나타나 있다.

[0700] 표 4. 인간 세포주에서의 전달감염에 의한 PCSK9 효능 스크린

뉴클레오타이드 서열번호	Hela, 10nM	Hela, 0.1nM	Hep3b, 10nM	Hep3b, 0.1nM	HepG2, 10nM	HepG2, 0.1nM
AD-48399	0.94	0.90	1.18	1.03	1.34	1.05
AD-48399	0.90	1.03	0.87	0.88	0.84	0.91
AD-48399	0.88	1.14	0.90	0.99	0.92	1.04
AD-48399	1.22	0.97	0.95	0.98	0.81	0.92
AD-48399	1.04	0.81	1.01	1.10	1.03	1.09
AD-48399	1.06	1.20	1.14	1.04	1.16	1.01
AD-48400	0.05	0.63	0.10	0.51	0.17	0.69
AD-48400.4	0.06	0.28	0.14	0.31	0.13	0.32
AD-53649.1	0.84	1.05	1.07	0.94	0.97	1.11
AD-53650.1	0.16	0.87	0.41	0.87	0.52	1.12
AD-53651.1	0.47	0.86	0.49	0.92	0.71	1.08
AD-53652.1	0.34	0.93	0.50	0.96	0.40	1.21
AD-53653.1	0.36	0.99	0.43	1.01	0.52	1.13
AD-53654.1	0.85	1.06	0.99	0.92	0.95	1.06
AD-53656.1	0.46	0.92	0.78	0.98	0.80	0.74
AD-53657.1	0.71	0.97	0.75	1.01	0.81	0.94
AD-53658.1	0.32	0.97	0.50	0.91	0.58	1.05
AD-53659.1	0.11	0.86	0.24	0.93	0.22	0.94
AD-53660.1	0.35	1.12	0.43	0.99	0.44	1.31
AD-53661.1	0.94	1.07	0.85	0.95	0.88	0.92
AD-53663.1	0.82	1.03	0.74	1.06	1.04	1.04
AD-53664.1	0.60	0.94	0.61	1.06	0.85	1.28
AD-53665.1	0.33	1.00	0.55	1.01	0.45	1.12
AD-53666.1	0.09	0.98	0.22	0.97	0.21	1.08
AD-53667.1	0.94	1.07	0.95	0.96	0.95	1.02
AD-53668.1	0.27	0.88	0.36	1.07	0.35	1.13
AD-53669.1	0.81	1.02	0.93	1.08	1.35	1.24
AD-53670.1	0.55	0.94	0.52	0.48	0.45	1.13
AD-53671.1	0.68	1.07	0.78	1.02	0.82	1.27
AD-53672.1	0.22	1.04	0.38	1.06	0.34	1.15
AD-53674.1	0.08	0.67	0.15	0.85	0.15	0.80
AD-53675.1	0.25	1.04	0.43	0.95	0.38	1.04

[0701]

AD-53676.1	0.81	0.94	0.90	1.14	0.98	1.06
AD-53677.1	0.45	0.90	0.70	0.98	0.70	1.14
AD-53678.1	0.41	1.02	0.72	1.04	0.70	1.15
AD-53679.1	0.44	0.93	0.58	0.88	0.50	0.95
AD-53680.1	0.36	0.99	0.55	0.98	0.52	0.96
AD-53681.1	0.33	0.93	0.57	1.12	0.54	1.11
AD-53682.1	0.84	0.94	0.85	1.06	0.93	1.13
AD-53683.1	0.65	0.78	0.95	1.05	0.73	1.06
AD-53684.1	0.57	0.98	0.79	0.92	0.62	1.08
AD-53685.1	0.85	0.90	0.94	0.95	0.69	0.98
AD-53687.1	0.15	0.83	0.39	1.09	0.34	1.23
AD-53688.1	0.45	0.89	0.72	1.01	0.57	1.19
AD-53689.1	0.56	0.93	1.04	1.14	0.59	1.24
AD-53690.1	0.45	0.79	0.53	1.26	0.41	1.22
AD-53691.1	0.82	1.03	0.91	1.22	0.57	1.05
AD-53692.1	0.68	0.81	0.81	0.89	0.82	1.05
AD-53693.1	0.61	0.92	0.85	0.81	0.53	1.03
AD-53694.1	0.59	0.87	0.58	1.01	0.53	0.82
AD-53695.1	0.91	0.78	1.02	1.23	1.14	1.11
AD-53696.1	0.57	0.98	0.82	1.01	0.68	1.05
AD-53697.1	0.31	1.04	0.40	0.95	0.24	0.90
AD-53698.1	0.17	0.97	0.31	0.92	0.32	0.84
AD-53699.1	0.29	1.00	0.47	0.90	0.47	1.23
AD-53700.1	0.81	1.07	0.94	0.99	0.97	1.08
AD-53701.1	0.89	1.07	0.96	0.84	0.65	0.93
AD-53702.1	0.45	1.03	0.84	1.08	0.72	0.99
AD-53703.1	0.18	0.79	0.28	0.97	0.29	0.90
AD-53704.1	0.77	0.80	0.88	1.06	0.91	0.95
AD-53705.1	0.63	0.89	0.81	1.06	0.76	0.97
AD-53706.1	0.39	0.82	0.41	1.00	0.48	0.88
AD-53707.1	0.42	0.97	0.60	0.83	0.54	0.80
AD-53708.1	0.49	0.95	0.82	0.96	1.07	1.09
AD-53709.1	0.19	0.90	0.43	0.85	0.38	1.05
AD-53710.1	0.66	1.00	0.82	0.85	0.69	1.08
AD-53711.1	0.40	0.90	0.45	0.95	0.23	1.03

[0702]

AD-53712.1	0.47	0.99	0.51	0.94	0.62	0.97
AD-53713.1	0.52	1.05	0.69	0.83	0.79	0.94
AD-53714.1	0.43	1.01	0.71	1.11	0.75	1.12
AD-53715.1	0.23	0.99	0.58	1.24	0.58	1.09
AD-53716.1	0.39	1.00	0.52	0.98	0.51	0.80
AD-53717.1	0.20	0.84	0.33	1.02	0.41	1.09
AD-53718.1	0.35	1.08	0.33	1.02	0.45	0.97
AD-53719.1	0.58	0.96	0.74	0.84	0.79	1.01
AD-53720.1	0.31	1.00	0.55	1.09	0.48	1.24
AD-53721.1	0.26	1.02	0.62	0.92	0.49	0.94
AD-53722.1	0.50	0.99	0.86	0.99	0.87	1.26
AD-53723.1	0.28	0.86	0.37	0.92	0.54	1.11
AD-53724.1	0.18	1.11	0.20	0.98	0.36	1.05
AD-53725.1	0.47	1.00	0.63	0.95	0.60	1.04
AD-53726.1	0.19	1.01	0.42	0.96	0.41	1.21
AD-53727.1	0.55	0.82	0.77	1.08	0.68	1.35
AD-53728.1	0.44	0.92	0.65	1.11	0.68	1.44
AD-53729.1	0.11	0.92	0.25	0.94	0.11	1.01
AD-53730.1	0.31	0.91	0.51	1.05	0.59	1.34
AD-53731.1	0.26	0.63	0.42	0.95	0.44	1.07
AD-53732.1	0.17	0.87	0.29	0.99	0.36	0.98
AD-53733.1	1.06	0.72	1.21	1.14	1.07	1.28
AD-53734.1	0.79	0.92	0.93	0.98	0.90	1.33
AD-53735.1	0.54	0.87	0.83	1.12	0.66	1.24
AD-53736.1	0.40	0.69	0.76	1.09	0.76	1.11
AD-53737.1	0.29	0.82	0.41	1.04	0.39	0.96
AD-53738.1	0.19	0.70	0.24	1.09	0.28	1.10
AD-53739.1	0.91	0.94	0.72	1.07	0.78	1.09
AD-53740.1	0.17	1.06	0.42	1.07	0.32	1.05
AD-53741.1	0.17	0.91	0.32	0.99	0.41	1.05
AD-53742.1	0.55	1.07	0.69	0.97	0.72	1.08
AD-53743.1	0.71	0.99	0.75	0.76	0.58	1.08
AD-53744.1	0.13	0.86	0.50	0.69	0.36	0.87
AD-53745.1	0.46	0.91	0.78	0.72	0.87	0.94
AD-53746.1	0.13	0.82	0.23	0.50	0.28	0.90

[0703]

AD-53747.1	0.29	1.08	0.54	0.77	0.50	1.07
AD-53748.1	0.04	0.22	0.12	0.21	0.20	0.32
AD-53749.1	0.56	0.76	0.48	0.81	0.53	0.85
AD-53750.1	0.61	0.75	0.69	0.81	0.81	1.07
AD-53751.1	0.25	0.69	0.37	0.72	0.26	0.77
AD-53752.1	0.11	0.43	0.13	0.40	0.16	0.61
AD-53753.1	0.70	0.76	0.75	0.92	0.63	1.09
AD-53754.1	0.06	0.31	0.10	0.34	0.12	0.40
AD-53755.1	0.46	0.91	0.66	0.84	0.56	0.79
AD-53757.1	0.61	0.90	0.50	0.89	0.44	0.91
AD-53758.1	0.11	0.31	0.11	0.29	0.11	0.60
AD-53759.1	0.61	0.87	0.57	0.84	0.56	0.98
AD-53760.1	0.05	0.36	0.14	0.42	0.12	0.53
AD-53761.1	0.95	0.99	0.76	0.72	0.55	0.61
AD-53762.1	0.58	1.18	0.74	0.88	0.69	0.88
AD-53763.1	0.16	0.86	0.19	0.64	0.21	0.75
AD-53764.1	0.70	0.91	0.54	0.85	0.59	0.94
AD-53765.1	0.16	0.63	0.38	0.64	0.30	0.87
AD-53766.1	0.09	0.72	0.16	0.67	0.18	0.63
AD-53767.1	0.30	1.14	0.69	0.83	0.71	0.83
AD-53768.1	0.50	0.98	0.75	0.98	0.52	1.06
AD-53769.1	0.36	1.07	0.26	0.62	0.39	0.83
AD-53770.1	0.27	1.08	0.45	1.00	0.44	1.25
AD-53771.1	0.18	0.62	0.19	0.44	0.21	0.65
AD-53772.1	0.12	0.75	0.30	0.66	0.18	0.85
AD-53773.1	0.39	0.98	0.60	0.84	0.19	1.00
AD-53774.1	0.07	0.54	0.25	0.40	0.20	0.71
AD-53776.1	0.33	0.97	0.45	0.94	0.34	0.95
AD-53777.1	0.06	0.39	0.18	0.30	0.11	0.41
AD-53778.1	0.09	0.72	0.24	0.69	0.23	0.78
AD-53779.1	0.47	0.66	0.68	0.67	0.57	0.81
AD-53780.1	0.29	0.93	0.61	0.71	0.42	0.92
AD-53781.1	0.41	0.99	0.38	0.87	0.28	1.09
AD-53782.1	0.56	0.47	0.56	0.89	0.41	1.16
AD-53783.1	0.16	0.68	0.32	0.46	0.34	0.61

[0704]

AD-53784.1	0.15	0.71	0.27	0.72	0.25	0.80
AD-53785.1	0.17	0.90	0.57	0.71	0.29	0.64
AD-53786.1	0.11	0.78	0.28	0.48	0.24	0.74
AD-53787.1	0.34	0.72	0.56	1.04	0.46	0.81
AD-53788.1	0.36	0.83	0.46	0.95	0.32	0.65
AD-53789.1	0.09	0.43	0.18	0.42	0.12	0.47
AD-53790.1	0.10	0.74	0.30	0.65	0.31	0.81
AD-53791.1	0.07	0.51	0.20	0.30	0.16	0.58
AD-53792.1	0.05	0.40	0.11	0.30	0.17	0.64
AD-53793.1	0.23	1.19	0.42	0.84	0.45	1.12
AD-53794.1	0.43	1.15	0.65	0.67	0.42	0.95
AD-53795.1	0.08	0.37	0.15	0.34	0.12	0.48
AD-53796.1	0.07	0.33	0.19	0.49	0.15	0.58
AD-53797.1	0.10	0.43	0.16	0.39	0.20	0.62
AD-53798.1	0.04	0.31	0.09	0.29	0.16	0.60
AD-53799.1	0.22	0.71	0.30	0.85	0.27	0.85
AD-53800.1	0.09	0.34	0.16	0.35	0.14	0.51
AD-53801.1	0.09	0.28	0.25	0.55	0.20	0.54
AD-53802.1	0.10	0.31	0.20	0.40	0.15	0.72
AD-53803.1	0.07	0.27	0.08	0.21	0.14	0.29
AD-53804.1	0.18	0.57	0.29	0.47	0.27	0.79
AD-53805.1	0.69	0.85	0.68	0.85	0.48	1.01
AD-53806.1	0.07	0.38	0.18	0.43	0.13	0.50
AD-53807.1	0.29	0.61	0.26	0.71	0.28	0.68
AD-53808.1	0.15	0.68	0.26	0.50	0.28	0.72
AD-53809.1	0.04	0.23	0.17	0.22	0.12	0.31
AD-53810.1	0.31	0.88	0.30	0.55	0.36	0.85
AD-53811.1	0.28	0.77	0.33	0.57	0.39	0.87
AD-53812.1	0.12	0.69	0.16	0.62	0.22	0.79
AD-53813.1	0.11	0.33	0.18	0.26	0.17	0.40
AD-53814.1	0.12	0.59	0.57	0.60	0.29	0.57
AD-53815.1	0.03	0.27	0.11	0.18	0.18	0.33
AD-53816.1	0.16	0.89	0.24	0.62	0.32	0.75
AD-53817.1	0.26	0.98	0.44	0.69	0.44	1.18
AD-53818.1	0.12	0.71	0.21	0.55	0.21	0.70

[0705]

AD-53819.1	0.09	0.52	0.12	0.45	0.12	0.46
AD-53820.1	0.20	0.96	0.27	0.67	0.34	0.74
AD-53821.1	0.04	0.29	0.10	0.23	0.13	0.29
AD-53822.1	0.54	1.05	0.60	0.91	0.48	0.96
AD-53823.1	0.21	0.76	0.41	0.59	0.33	0.85
AD-53824.1	0.16	0.78	0.40	0.51	0.36	0.70
AD-53825.1	0.05	0.40	0.12	0.31	0.24	0.73
AD-53826.1	0.04	0.34	0.10	0.21	0.20	0.34
AD-53827.1	0.40	1.11	0.40	0.84	0.31	1.15
AD-53828.1	0.17	0.51	0.23	0.55	0.17	1.14
AD-53829.1	0.06	0.71	0.21	0.58	0.24	1.21
AD-53830.1	0.07	0.27	0.06	0.30	0.15	0.43
AD-53831.1	0.09	0.56	0.21	0.39	0.16	0.95
AD-53832.1	0.08	0.52	0.26	0.31	0.11	0.76
AD-53833.1	1.04	1.05	0.74	1.24	0.60	1.58
AD-53834.1	0.70	1.14	0.71	0.85	0.38	1.47
AD-53835.1	0.11	0.43	0.33	0.35	0.09	0.53
PBS	0.67	1.13	0.90	0.90	0.99	0.99

[0706]

[0707]

표 5. 시노몰구스 원숭이 세포에서의 자유 흡수와 Hep3B 인간 세포주에서의 전달감염에 의한 선택된 듀플렉스에



대한 PCSK9 IC<sub>50</sub> 값

	전달감염	자유 흡수
듀플렉스	IC <sub>50</sub> , nM	IC <sub>50</sub> , nM
AD-53806.1	0.07	18.00
AD-53748.1	0.06	16.88
AD-53815.1	0.05	39.21
AD-53809.1	0.05	571.00
AD-53821.1	0.05	55.41
AD-53830.1	0.08	ND
AD-53754.1	0.25	67.42
AD-53800.1	0.30	ND
AD-53798.1	0.04	ND
AD-53789.1	0.37	ND
AD-48400.4	0.23	ND

[0708]

[0709]

또한, AD-48400을 내인성 PCSK9 유전자의 파괴 없이, 인간 PCSK9 전이유전자가 게놈으로 무작위로 삽입된 암컷 마우스에서 생체 내 효능에 대하여 분석하였다. 약술하면, 마우스에, 0일에 단일 20 mg/kg 용량, 0일에 단일 100 mg/kg 용량, 및 0, 1, 2, 3, 4 및 5일에 5회의 20 mg/kg 용량을 피하 주사하였다. 혈청을 -6, -3, 0, 1, 2, 3, 4 및 7일에 수집하고, PCSK9 단백질의 양을 ELISA 분석에 의해 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 2에 도시되어 있으며, 시험한 모든 3가지 투여에서 GalNAc에 콘쥬게이트된 AD-48400에 용량 반응 효과가 있음을 보여준다.

[0710]

상술된 시험관 내 스크린에 의해 확인된 가장 효율적인 6개의 듀플렉스를 생체 내 효능 및 반응 기간에 대하여 측정하였다. 0, 1, 2, 3 및 4일에, 형질전환 PCSK9 마우스에 5 mg/kg 또는 25 mg/kg의 AD-48400, AD-53830, AD-53806, AD-53815, AD-53748 또는 AD-53798을 주사하였다. 혈청 PCSK9 단백질 수준을 -3, 0, 1, 2, 3, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 26, 31 및 36일에 ELISA에 의해 결정하였다. 결과는 도 3a 및 도 3b에 도시되어 있다.

[0711]

**실시예 3. 선도물질 최적화.**

[0712]

상기 실시예 2에 기술된 효능 분석에 기초하여, 다양한 화학적 변형이 있는 AD-53815 및 AD-53806의 모 서열에 기초한 PCSK9 siRNA를 200nM, 20nM, 2nM 및 0.2nM에서, 시노물구스 원숭이 일차 간세포(PCH)에서의 자유 흡수 분석에서 효능에 대하여 측정하였다. 0.2nM 용량 이외의 모든 용량에 대하여, 분석을 2회 수행하였으며, 데이터는 대조군에 비한 잔류 전령의 평균 분율로 표현되어 있다. 0.2nM 용량을 1회 분석하였다. 이들 분석의 결과는 표 6에 나타나 있다.

[0713]

표 6. 시노물구스 원숭이 간세포에서의 자유 흡수에 의한 AD-53815 및 AD-53806의 선도물질 최적화를 위한 효능 스크린.

모 듀플렉스	듀플렉스 식별번호	200nM 평균	20nM 평균	2nM 평균	0.2nM-384	200nM SD	20nM SD	2nM SD
AD-53815	AD-53815.5	0.45	0.48	0.74	0.95	0.05	0.00	0.05
AD-53815	AD-53815.4	0.43	0.54	0.84	0.83	0.00	0.04	0.10
AD-53815	AD-56633.1	0.33	0.52	0.82	0.88	0.04	0.01	0.10
AD-53815	AD-56617.1	0.40	0.65	0.91	1.06	0.03	0.02	0.03
AD-53815	AD-56623.1	0.52	0.61	0.87	1.05	0.03	0.04	0.21
AD-53815	AD-56629.1	0.50	0.62	0.87	1.05	0.04	0.13	0.17
AD-53815	AD-56635.1	0.45	0.71	0.92	1.03	0.03	0.02	0.03
AD-53815	AD-56641.1	0.47	0.73	0.84	1.04	0.04	0.00	0.17
AD-53815	AD-56625.1	0.49	0.55	0.82	1.12	0.01	0.16	0.16

[0714]

AD-53815	AD-56631.1	0.48	0.57	0.82	1.05	0.04	0.11	0.06
AD-53815	AD-56637.1	0.48	0.58	0.76	1.01	0.01	0.14	0.13
AD-53815	AD-56643.1	0.59	0.77	0.93	1.04	0.05	0.01	0.04
AD-53815	AD-56649.1	0.76	0.87	0.95	1.06	0.02	0.07	0.14
AD-53815	AD-56655.1	0.73	0.86	0.85	0.96	0.01	0.04	0.11
AD-53815	AD-56615.1	0.58	0.70	0.92	0.98	0.00	0.02	0.03
AD-53815	AD-56621.1	0.71	0.76	0.93	0.95	0.18	0.07	0.07
AD-53815	AD-56627.1	0.58	0.72	0.93	0.94	0.01	0.08	0.02
AD-53815	AD-56639.1	0.52	0.57	0.72	0.94	0.16	0.00	0.04
AD-53815	AD-56645.1	0.32	0.49	0.74	0.88	0.03	0.03	0.14
AD-53815	AD-56651.1	0.71	0.94	0.88	0.88	0.08	0.29	0.12
AD-53815	AD-56610.1	0.31	0.57	0.82	0.93	0.02	0.01	0.04
AD-53815	AD-56616.1	0.47	0.68	0.70	1.01	0.06	0.08	0.34
AD-53815	AD-56622.1	0.47	0.66	0.88	0.95	0.06	0.10	0.10
AD-53815	AD-56628.1	1.02	1.15	1.04	0.99	0.00	0.12	0.02
AD-53815	AD-56634.1	0.75	0.90	0.97	1.03	0.11	0.04	0.07
AD-53815	AD-56640.1	0.58	0.76	0.81	1.01	0.10	0.05	0.12
AD-53815	AD-56646.1	0.77	0.94	0.82	0.99	0.09	0.12	0.14
AD-53815	AD-56652.1	0.61	0.74	0.78	0.89	0.00	0.00	0.03
AD-53815	AD-56611.1	0.93	1.02	1.16	0.89	0.05	0.15	0.05
AD-53815	AD-56647.1	0.38	0.58	0.79	0.94	0.05	0.08	0.00
AD-53815	AD-56653.1	0.47	0.46	0.63	0.84	0.12	0.04	0.04
AD-53815	AD-56612.1	0.41	0.61	0.88	0.85	0.03	0.09	0.09
AD-53815	AD-56618.1	0.64	0.60	1.03	1.08	0.21	0.09	0.01
AD-53815	AD-56624.1	0.46	0.61	0.85	1.05	0.04	0.17	0.15
AD-53815	AD-56630.1	0.49	0.69	0.87	1.01	0.01	0.00	0.15
AD-53815	AD-56636.1	0.49	0.57	0.82	1.13	0.01	0.05	0.03
AD-53815	AD-56642.1	0.43	0.55	0.82	1.09	0.00	0.08	0.03
AD-53815	AD-56648.1	0.48	0.66	0.80	0.96	0.00	0.04	0.08
AD-53815	AD-56654.1	0.43	0.53	0.72	0.84	0.01	0.00	0.07
AD-53815	AD-56613.1	0.54	0.61	0.81	0.91	0.16	0.08	0.19
AD-53815	AD-56619.1	0.55	0.67	1.02	1.06	0.04	0.07	0.07
AD-53815	AD-56614.1	0.42	0.56	0.86	0.90	0.05	0.04	0.10
AD-53815	AD-56620.1	0.41	0.52	0.85	0.84	0.01	0.12	0.08
AD-53815	AD-56626.1	0.59	0.68	0.90	1.12	0.01	0.03	0.10

[0715]

AD-53815	AD-56632.1	0.60	0.73	0.91	1.05	0.04	0.09	0.10
AD-53815	AD-56638.1	0.68	0.89	0.94	1.19	0.03	0.03	0.18
AD-53815	AD-56644.1	0.84	0.89	1.09	1.09	0.08	0.08	0.06
AD-53815	AD-56650.1	0.86	0.95	1.05	1.05	0.10	0.01	0.10
AD-53815	AD-56656.1	0.53	0.64	0.92	0.88	0.09	0.04	0.14
AD-53815	AD-56662.1	0.55	0.61	0.96	1.03	0.02	0.09	0.01
AD-53815	AD-56668.1	0.76	0.79	0.99	1.10	0.07	0.11	0.06
AD-53815	AD-56673.1	0.81	0.87	1.12	1.09	0.01	0.15	0.13
AD-53815	AD-56678.1	0.84	0.76	1.12	1.05	0.04	0.24	0.05
AD-53815	AD-56683.1	0.88	0.93	1.08	1.06	0.05	0.10	0.06
AD-53815	AD-56688.1	0.80	0.86	0.93	0.99	0.10	0.11	0.19
AD-53815	AD-56657.1	0.45	0.63	0.84	0.88	0.20	0.04	0.09
AD-53815	AD-56663.1	0.35	0.49	0.77	1.03	0.00	0.07	0.04
AD-53815	AD-56669.1	0.53	0.68	0.99	1.11	0.00	0.18	0.03
AD-53815	AD-56674.1	0.44	0.64	0.84	1.03	0.06	0.01	0.17
AD-53815	AD-56679.1	0.52	0.67	0.77	1.01	0.01	0.06	0.14
AD-53815	AD-56684.1	0.43	0.59	0.84	1.08	0.01	0.03	0.04
AD-53815	AD-56689.1	0.55	0.57	0.73	0.95	0.09	0.01	0.11
AD-53815	AD-56693.1	0.45	0.48	0.65	0.84	0.04	0.02	0.11
AD-53815	AD-56658.1	0.46	0.55	0.85	0.84	0.21	0.09	0.07
AD-53815	AD-56664.1	0.35	0.60	0.80	0.91	0.13	0.03	0.14
AD-53815	AD-56670.1	0.62	0.61	0.90	1.11	0.17	0.06	0.00
AD-53815	AD-56680.1	0.74	0.90	1.00	0.91	0.05	0.01	0.05
AD-53815	AD-56685.1	0.64	0.64	0.77	1.07	0.15	0.01	0.15
AD-53815	AD-56690.1	0.39	0.61	0.75	0.97	0.13	0.03	0.08
AD-53815	AD-56694.1	0.41	0.53	0.67	0.94	0.01	0.00	0.04
AD-53815	AD-56659.1	0.57	0.58	0.84	0.95	0.25	0.09	0.05
AD-53815	AD-56665.1	0.38	0.51	0.78	1.01	0.05	0.07	0.17
AD-53815	AD-56671.1	0.32	0.45	0.78	0.94	0.03	0.05	0.01
AD-53815	AD-56676.1	0.31	0.55	0.81	1.02	0.03	0.13	0.02
AD-53815	AD-56681.1	0.54	0.75	0.88	1.02	0.02	0.07	0.11
AD-53815	AD-56686.1	0.50	0.74	0.86	1.03	0.01	0.10	0.10
AD-53815	AD-56691.1	0.44	0.56	0.79	1.03	0.01	0.00	0.05
AD-53815	AD-56695.1	0.37	0.70	0.67	0.89	0.01	0.29	0.11
AD-53815	AD-56660.1	0.36	0.73	0.83	0.93	0.02	0.22	0.10

[0716]

AD-53815	AD-56666.1	0.39	0.47	0.74	0.94	0.02	0.05	0.13
AD-53815	AD-56672.1	0.63	0.55	0.87	1.03	0.25	0.10	0.04
AD-53815	AD-56677.1	0.54	0.70	0.85	0.99	0.24	0.11	0.00
AD-53815	AD-56682.1	0.48	0.57	0.90	0.96	0.11	0.09	0.05
AD-53815	AD-56687.1	0.81	0.94	1.06	1.08	0.07	0.02	0.05
AD-53815	AD-56692.1	0.45	0.64	0.73	0.95	0.03	0.13	0.05
AD-53815	AD-56696.1	0.40	0.48	0.66	0.95	0.01	0.04	0.06
AD-53815	AD-56661.1	0.52	0.54	0.75	0.98	0.22	0.06	0.04
AD-53815	AD-56667.1	0.40	0.68	0.87	1.03	0.03	0.03	0.11
AD-53806	AD-53806.11	0.28	0.44	0.74	0.98	0.05	0.01	0.13
AD-53806	AD-53806.13	0.31	0.36	0.65	0.92	0.01	0.08	0.06
AD-53806	AD-53806.12	0.53	0.56	0.70	1.04	0.00	0.01	0.15
AD-53806	AD-53806.5	0.34	0.54	0.85	0.87	0.01	0.00	0.10
AD-53806	AD-53806.6	0.41	0.51	0.77	0.91	0.05	0.04	0.08
AD-53806	AD-53806.7	0.39	0.58	0.75	0.97	0.02	0.16	0.14
AD-53806	AD-53806.8	0.35	0.49	0.69	0.91	0.06	0.03	0.09
AD-53806	AD-53806.9	0.36	0.55	0.77	1.01	0.04	0.07	0.13
AD-53806	AD-53806.10	0.29	0.44	0.73	0.93	0.04	0.10	0.14
AD-53806	AD-56979.1	0.43	0.50	0.78	0.96	0.01	0.03	0.11
AD-53806	AD-56979.2	0.32	0.47	0.65	1.02	0.02	0.11	0.05
AD-53806	AD-56975.3	0.27	0.57	0.72	0.83	0.01	0.16	0.08
AD-53806	AD-56975.4	0.55	0.67	0.81	0.92	0.11	0.10	0.04
AD-53806	AD-56975.5	0.34	0.54	0.71	0.94	0.04	0.22	0.10
AD-53806	AD-56975.1	0.38	0.53	0.74	0.93	0.13	0.14	0.02
AD-53806	AD-56975.2	0.50	0.62	0.82	0.98	0.09	0.16	0.11
AD-53806	AD-56983.1	0.49	0.72	0.89	1.11	0.10	0.09	0.21
AD-53806	AD-56983.2	0.74	0.89	1.14	1.16	0.10	0.06	0.02
AD-53806	AD-56983.3	0.91	1.05	1.02	1.04	0.09	0.10	0.08
AD-53806	AD-56983.4	0.40	0.57	0.83	1.05	0.03	0.02	0.08
AD-53806	AD-56983.5	0.33	0.51	0.83	0.90	0.03	0.04	0.03
AD-53806	AD-56977.3	0.44	0.49	0.62	0.95	0.17	0.16	0.06
AD-53806	AD-56977.1	0.27	0.58	0.81	0.88	0.06	0.07	0.08
AD-53806	AD-56977.2	0.41	0.60	0.81	0.90	0.01	0.07	0.12
AD-53806	AD-56976.1	0.40	0.64	0.85	0.90	0.14	0.21	0.01
AD-53806	AD-56976.2	0.37	0.47	0.70	1.01	0.09	0.10	0.13

[0717]

AD-53806	AD-56980.1	0.47	0.54	0.83	0.97	0.12	0.02	0.14
AD-53806	AD-56980.2	0.44	0.55	0.81	1.08	0.15	0.11	0.08
AD-53806	AD-56984.1	0.41	0.63	0.81	1.08	0.04	0.07	0.14
AD-53806	AD-56984.2	0.32	0.58	0.86	1.04	0.02	0.17	0.07
AD-53806	AD-56987.1	0.37	0.63	0.82	1.11	0.08	0.08	0.05
AD-53806	AD-56987.2	0.33	0.59	0.79	1.02	0.05	0.05	0.13
AD-53806	AD-56991.1	0.36	0.57	0.73	1.08	0.01	0.07	0.18
AD-53806	AD-56993.1	0.41	0.54	0.75	0.99	0.12	0.09	0.06
AD-53806	AD-56995.1	0.35	0.45	0.67	1.00	0.07	0.02	0.12
AD-53806	AD-56978.1	0.35	0.67	0.88	0.91	0.04	0.22	0.05
AD-53806	AD-56978.2	0.47	0.55	0.78	1.12	0.03	0.01	0.07
AD-53806	AD-56981.1	0.45	0.65	0.86	1.08	0.01	0.16	0.15
AD-53806	AD-56985.1	0.53	0.61	1.08	1.14	0.02	0.09	0.07
AD-53806	AD-56988.1	0.62	0.81	0.91	1.13	0.01	0.05	0.20
AD-53806	AD-56988.2	0.76	0.94	0.85	1.14	0.17	0.10	0.11
AD-53806	AD-56988.3	0.55	0.79	0.86	1.19	0.04	0.05	0.16
AD-53806	AD-56982.1	0.40	0.65	0.84	1.07	0.04	0.10	0.09
AD-53806	AD-56982.2	0.38	0.50	0.70	1.01	0.03	0.03	0.08
AD-53806	AD-56986.1	0.45	0.57	0.80	1.12	0.02	0.11	0.15
AD-53806	AD-56986.2	0.49	0.59	0.79	1.04	0.01	0.05	0.17
AD-53806	AD-56989.1	0.69	0.84	0.95	1.12	0.08	0.06	0.12
AD-53806	AD-56990.1	0.49	0.56	0.79	1.08	0.03	0.02	0.13
AD-53806	AD-56992.1	0.61	0.70	0.90	1.14	0.01	0.04	0.14
AD-53806	AD-56992.2	0.48	0.63	0.87	0.99	0.05	0.10	0.07
AD-53806	AD-56994.1	0.88	0.89	0.97	1.11	0.02	0.06	0.13
AD-53806	AD-56994.2	0.34	0.42	0.73	0.98	0.01	0.05	0.05
AD-53806	AD-56996.1	0.50	0.59	0.77	0.95	0.07	0.12	0.10
AD-53806	AD-57001.1	0.44	0.54	0.77	1.08	0.01	0.05	0.12
AD-53806	AD-57007.1	0.62	0.68	0.91	1.11	0.04	0.02	0.19
AD-53806	AD-57013.1	0.65	0.78	0.94	1.17	0.05	0.04	0.22
AD-53806	AD-57019.1	0.57	0.74	0.87	1.14	0.01	0.09	0.13
AD-53806	AD-57022.1	0.46	0.48	0.72	0.98	0.14	0.01	0.17
AD-53806	AD-57025.1	0.37	0.47	0.68	0.92	0.04	0.11	0.06
AD-53806	AD-56997.1	0.41	0.56	0.77	0.88	0.00	0.10	0.09
AD-53806	AD-57002.1	0.46	0.58	0.81	1.04	0.03	0.03	0.08

[0718]

AD-53806	AD-57008.1	0.68	0.75	0.91	1.13	0.02	0.03	0.15
AD-53806	AD-57014.1	0.80	0.82	0.99	1.17	0.02	0.01	0.12
AD-53806	AD-57020.1	0.51	0.53	0.81	1.07	0.17	0.03	0.07
AD-53806	AD-57020.2	0.37	0.46	0.68	1.02	0.04	0.07	0.13
AD-53806	AD-57026.1	0.34	0.51	0.68	0.97	0.01	0.08	0.06
AD-53806	AD-57003.1	0.76	0.90	0.94	1.11	0.02	0.16	0.11
AD-53806	AD-57009.1	0.81	0.88	0.93	0.98	0.01	0.03	0.10
AD-53806	AD-57015.1	0.72	0.92	0.90	1.04	0.01	0.05	0.15
AD-53806	AD-57023.1	0.41	0.50	0.75	1.00	0.08	0.07	0.06
AD-53806	AD-57027.1	0.38	0.46	0.68	0.93	0.11	0.00	0.07
AD-53806	AD-56998.1	0.45	0.57	0.94	0.98	0.01	0.06	0.11
AD-53806	AD-57004.1	0.39	0.61	0.80	1.13	0.03	0.04	0.13
AD-53806	AD-57010.1	0.43	0.64	0.81	1.00	0.01	0.07	0.15
AD-53806	AD-57016.1	0.44	0.71	0.80	0.97	0.01	0.25	0.05
AD-53806	AD-56999.2	0.49	0.60	0.69	1.04	0.04	0.02	0.16
AD-53806	AD-56999.1	0.39	0.55	0.68	0.96	0.01	0.09	0.10
AD-53806	AD-57021.1	0.40	0.58	0.71	1.02	0.03	0.03	0.11
AD-53806	AD-57024.1	0.41	0.49	0.68	1.02	0.14	0.00	0.10
AD-53806	AD-57005.1	0.45	0.56	0.87	1.06	0.03	0.03	0.20
AD-53806	AD-57011.1	0.53	0.63	0.92	1.02	0.02	0.07	0.10
AD-53806	AD-57017.1	0.48	0.60	0.81	1.07	0.00	0.01	0.12
AD-53806	AD-57000.2	0.50	0.60	0.74	0.93	0.04	0.01	0.02
AD-53806	AD-57000.3	0.54	0.49	0.72	0.97	0.22	0.08	0.00
AD-53806	AD-57000.1	0.70	0.76	0.80	0.95	0.02	0.05	0.04
AD-53806	AD-57006.2	0.48	0.75	0.76	0.94	0.00	0.31	0.12
AD-53806	AD-57006.3	0.45	0.57	0.71	0.98	0.08	0.09	0.12
AD-53806	AD-57006.1	0.64	0.76	0.84	0.97	0.00	0.11	0.10
AD-53806	AD-57012.1	0.53	0.83	0.79	0.93	0.04	0.42	0.02
AD-53806	AD-57018.1	0.67	0.73	0.72	0.93	0.07	0.04	0.03

[0719]

[0720]

또한, AD-53815 및 AD-53806의 모 서열에 기초하여 다양한 화학적 변형이 있는 siRNA를 10nM 및 0.1nM에서 Hep3B 세포에서의 전달감염에 의해 시험관 내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 이러한 구조-활성 관계 스크린의 결과는 표 7에 나타나 있으며, 대조군에 비한 잔류 전령의 평균 분율  $\pm$  SD로 표현되어 있다.



[0721] 표 7. 인간 세포에서의 전달감염에 의한 AD-53815 및 AD-53806의 선도물질 최적화를 위한 효능 스크린

모 뉴클레오스	뉴클레오스 식별번호	전사물 10nM 평균	전사물 10nM SD	전사물 0.1nM 평균	전사물 0.1nM SD
AD-53815	AD-53815.5	0.14	0.05	0.24	ND
AD-53815	AD-53815.4	0.18	0.07	0.38	ND
AD-53815	AD-56633.1	0.18	0.10	0.24	ND
AD-53815	AD-56617.1	0.13	0.06	0.25	ND
AD-53815	AD-56623.1	0.14	0.05	0.24	ND
AD-53815	AD-56629.1	0.14	0.02	0.17	ND
AD-53815	AD-56635.1	0.12	0.02	0.22	ND
AD-53815	AD-56641.1	0.15	0.01	0.16	ND
AD-53815	AD-56625.1	0.12	0.03	0.29	ND
AD-53815	AD-56631.1	0.13	0.01	0.20	ND
AD-53815	AD-56637.1	0.22	0.14	0.16	ND
AD-53815	AD-56643.1	0.18	0.08	0.16	ND
AD-53815	AD-56649.1	0.16	0.00	0.19	ND
AD-53815	AD-56655.1	0.24	0.11	0.24	ND
AD-53815	AD-56615.1	0.15	0.00	0.32	ND
AD-53815	AD-56621.1	0.20	0.07	0.41	ND
AD-53815	AD-56627.1	0.17	0.04	0.31	ND
AD-53815	AD-56639.1	0.19	0.08	0.24	ND
AD-53815	AD-56645.1	0.19	0.09	0.27	ND
AD-53815	AD-56651.1	0.29	0.09	0.68	ND
AD-53815	AD-56610.1	0.21	0.11	0.23	ND
AD-53815	AD-56616.1	0.16	0.04	0.29	ND
AD-53815	AD-56622.1	0.18	0.07	0.36	ND
AD-53815	AD-56628.1	0.28	0.07	0.60	ND
AD-53815	AD-56634.1	0.16	0.04	0.29	ND
AD-53815	AD-56640.1	0.21	0.09	0.26	ND
AD-53815	AD-56646.1	0.27	0.21	0.37	ND
AD-53815	AD-56652.1	0.26	0.08	0.29	ND
AD-53815	AD-56611.1	0.35	0.11	0.96	ND
AD-53815	AD-56647.1	0.17	0.09	0.13	ND
AD-53815	AD-56653.1	0.17	0.09	0.28	ND
AD-53815	AD-56612.1	0.17	0.07	0.24	ND

[0722]

AD-53815	AD-56618.1	0.14	0.00	0.26	ND
AD-53815	AD-56624.1	0.15	0.02	0.27	ND
AD-53815	AD-56630.1	0.13	0.01	0.24	ND
AD-53815	AD-56636.1	0.17	0.08	0.22	ND
AD-53815	AD-56642.1	0.12	0.03	0.13	ND
AD-53815	AD-56648.1	0.15	0.05	0.21	ND
AD-53815	AD-56654.1	0.22	0.10	0.24	ND
AD-53815	AD-56613.1	0.17	0.07	0.40	ND
AD-53815	AD-56619.1	0.21	0.12	0.30	ND
AD-53815	AD-56614.1	0.12	0.01	0.23	ND
AD-53815	AD-56620.1	0.12	0.02	0.15	ND
AD-53815	AD-56626.1	0.14	0.03	0.20	ND
AD-53815	AD-56632.1	0.12	0.02	0.21	ND
AD-53815	AD-56638.1	0.15	0.10	0.23	ND
AD-53815	AD-56644.1	0.23	0.11	0.17	ND
AD-53815	AD-56650.1	0.13	0.03	0.20	ND
AD-53815	AD-56656.1	0.26	0.03	0.27	ND
AD-53815	AD-56662.1	0.13	0.06	0.18	ND
AD-53815	AD-56668.1	0.19	0.05	0.20	ND
AD-53815	AD-56673.1	0.18	0.05	0.21	ND
AD-53815	AD-56678.1	0.17	0.00	0.20	ND
AD-53815	AD-56683.1	0.29	0.22	0.27	ND
AD-53815	AD-56688.1	0.19	0.02	0.18	ND
AD-53815	AD-56657.1	0.18	0.14	0.34	ND
AD-53815	AD-56663.1	0.11	0.04	0.18	ND
AD-53815	AD-56669.1	0.11	0.02	0.31	ND
AD-53815	AD-56674.1	0.14	0.00	0.21	ND
AD-53815	AD-56679.1	0.14	0.05	0.19	ND
AD-53815	AD-56684.1	0.14	0.03	0.19	ND
AD-53815	AD-56689.1	0.18	0.09	0.18	ND
AD-53815	AD-56693.1	0.19	0.11	0.21	ND
AD-53815	AD-56658.1	0.19	0.13	0.30	ND
AD-53815	AD-56664.1	0.15	0.07	0.20	ND
AD-53815	AD-56670.1	0.18	0.10	0.26	ND
AD-53815	AD-56680.1	0.27	0.05	0.31	ND

[0723]

AD-53815	AD-56685.1	0.14	0.02	0.28	ND
AD-53815	AD-56690.1	0.10	0.03	0.18	ND
AD-53815	AD-56694.1	0.15	0.06	0.17	ND
AD-53815	AD-56659.1	0.16	0.04	0.27	ND
AD-53815	AD-56665.1	0.14	0.06	0.26	ND
AD-53815	AD-56671.1	0.11	0.01	0.29	ND
AD-53815	AD-56676.1	0.14	0.06	0.20	ND
AD-53815	AD-56681.1	0.15	0.03	0.30	ND
AD-53815	AD-56686.1	0.15	0.03	0.26	ND
AD-53815	AD-56691.1	0.11	0.02	0.16	ND
AD-53815	AD-56695.1	0.14	0.06	0.24	ND
AD-53815	AD-56660.1	0.10	0.03	0.37	ND
AD-53815	AD-56666.1	0.18	0.13	0.22	ND
AD-53815	AD-56672.1	0.14	0.02	0.35	ND
AD-53815	AD-56677.1	0.15	0.04	0.23	ND
AD-53815	AD-56682.1	0.14	0.06	0.28	ND
AD-53815	AD-56687.1	0.24	0.01	0.53	ND
AD-53815	AD-56692.1	0.09	0.01	0.36	ND
AD-53815	AD-56696.1	0.16	0.09	0.26	ND
AD-53815	AD-56661.1	0.21	0.15	0.48	ND
AD-53815	AD-56667.1	0.22	0.16	0.26	ND
AD-53806	AD-53806.11	0.19	0.05	0.25	0.06
AD-53806	AD-53806.13	0.21	0.07	0.21	0.16
AD-53806	AD-53806.12	0.21	0.08	0.21	0.02
AD-53806	AD-53806.5	0.22	0.01	0.29	0.06
AD-53806	AD-53806.6	0.24	0.07	0.33	0.12
AD-53806	AD-53806.7	0.19	0.02	0.24	0.11
AD-53806	AD-53806.8	0.20	0.01	0.23	0.05
AD-53806	AD-53806.9	0.22	0.01	0.19	0.06
AD-53806	AD-53806.10	0.17	0.01	0.21	0.07
AD-53806	AD-56979.1	0.18	0.00	0.29	0.14
AD-53806	AD-56979.2	0.24	0.11	0.24	0.12
AD-53806	AD-56975.3	0.26	0.09	0.28	0.18
AD-53806	AD-56975.4	0.35	0.02	0.50	0.23
AD-53806	AD-56975.5	0.17	0.01	0.21	0.18

[0724]

AD-53806	AD-56975.1	0.24	0.09	0.32	0.12
AD-53806	AD-56975.2	0.19	0.04	0.16	0.02
AD-53806	AD-56983.1	0.17	0.01	0.32	0.18
AD-53806	AD-56983.2	0.28	0.07	0.63	0.15
AD-53806	AD-56983.3	1.22	0.61	0.83	0.02
AD-53806	AD-56983.4	0.25	0.10	0.24	0.10
AD-53806	AD-56983.5	0.17	0.01	0.26	0.15
AD-53806	AD-56977.3	0.31	0.11	0.28	0.23
AD-53806	AD-56977.1	0.22	0.04	0.34	0.12
AD-53806	AD-56977.2	0.22	0.05	0.29	0.16
AD-53806	AD-56976.1	0.21	0.09	0.34	0.20
AD-53806	AD-56976.2	0.17	0.03	0.25	0.04
AD-53806	AD-56980.1	0.22	0.04	0.20	0.02
AD-53806	AD-56980.2	0.19	0.01	0.20	0.06
AD-53806	AD-56984.1	0.24	0.11	0.22	0.10
AD-53806	AD-56984.2	0.19	0.01	0.21	0.10
AD-53806	AD-56987.1	0.19	0.05	0.29	0.19
AD-53806	AD-56987.2	0.24	0.03	0.24	0.09
AD-53806	AD-56991.1	0.17	0.01	0.17	0.08
AD-53806	AD-56993.1	0.14	0.09	0.22	0.06
AD-53806	AD-56995.1	0.19	0.07	0.27	0.13
AD-53806	AD-56978.1	0.27	0.12	0.36	0.12
AD-53806	AD-56978.2	0.24	0.03	0.20	0.01
AD-53806	AD-56981.1	0.22	0.03	0.28	0.17
AD-53806	AD-56985.1	0.21	0.00	0.28	0.04
AD-53806	AD-56988.1	0.20	0.02	0.24	0.02
AD-53806	AD-56988.2	0.20	0.03	0.27	0.13
AD-53806	AD-56988.3	0.23	0.03	0.27	0.01
AD-53806	AD-56982.1	0.23	0.06	0.24	0.00
AD-53806	AD-56982.2	0.21	0.06	0.18	0.07
AD-53806	AD-56986.1	0.23	0.05	0.20	0.06
AD-53806	AD-56986.2	0.24	0.04	0.25	0.13
AD-53806	AD-56989.1	0.31	0.02	0.43	0.00
AD-53806	AD-56990.1	0.27	0.00	0.28	0.10
AD-53806	AD-56992.1	0.27	0.06	0.31	0.01

[0725]

AD-53806	AD-56992.2	0.22	0.10	0.30	0.14
AD-53806	AD-56994.1	0.97	0.05	0.85	0.09
AD-53806	AD-56994.2	0.22	0.09	0.26	0.01
AD-53806	AD-56996.1	0.18	0.04	0.31	0.08
AD-53806	AD-57001.1	0.24	0.09	0.23	0.08
AD-53806	AD-57007.1	0.25	0.01	0.27	0.03
AD-53806	AD-57013.1	0.30	0.08	0.33	0.02
AD-53806	AD-57019.1	0.29	0.03	0.28	0.02
AD-53806	AD-57022.1	0.20	0.06	0.21	0.05
AD-53806	AD-57025.1	0.23	0.12	0.25	0.15
AD-53806	AD-56997.1	0.20	0.05	0.25	0.11
AD-53806	AD-57002.1	0.21	0.07	0.28	0.01
AD-53806	AD-57008.1	0.26	0.01	0.31	0.01
AD-53806	AD-57014.1	0.32	0.03	0.43	0.05
AD-53806	AD-57020.1	0.19	0.00	0.23	0.01
AD-53806	AD-57020.2	0.20	0.08	0.28	0.22
AD-53806	AD-57026.1	0.34	0.24	0.37	0.24
AD-53806	AD-57003.1	0.34	0.04	0.45	0.15
AD-53806	AD-57009.1	0.30	0.07	0.40	0.02
AD-53806	AD-57015.1	0.32	0.01	0.47	0.04
AD-53806	AD-57023.1	0.17	0.06	0.27	0.13
AD-53806	AD-57027.1	0.20	0.03	0.19	0.11
AD-53806	AD-56998.1	0.23	0.09	0.29	0.24
AD-53806	AD-57004.1	0.24	0.13	0.30	0.12
AD-53806	AD-57010.1	0.23	0.09	0.23	0.11
AD-53806	AD-57016.1	0.21	0.03	0.23	0.06
AD-53806	AD-56999.2	0.25	0.10	0.35	0.05
AD-53806	AD-56999.1	0.24	0.08	0.28	0.21
AD-53806	AD-57021.1	0.18	0.04	0.29	0.17
AD-53806	AD-57024.1	0.20	0.09	0.28	0.11
AD-53806	AD-57005.1	0.18	0.10	0.29	0.17
AD-53806	AD-57011.1	0.21	0.07	0.26	0.12
AD-53806	AD-57017.1	0.20	0.07	0.29	0.21
AD-53806	AD-57000.2	0.20	0.04	0.29	0.21
AD-53806	AD-57000.3	0.22	0.11	0.30	0.16

[0726]

AD-53806	AD-57000.1	0.25	0.14	0.38	0.33
AD-53806	AD-57006.2	0.22	0.14	0.31	0.18
AD-53806	AD-57006.3	0.19	0.09	0.31	0.25
AD-53806	AD-57006.1	0.20	0.12	0.41	0.29
AD-53806	AD-57012.1	0.16	0.05	0.36	0.17
AD-53806	AD-57018.1	0.20	0.37	0.10	0.14

[0727]

[0728]

시험관 내 SAR 스크린으로부터 어떠한 siRNA가 모 siRNA(AD-53815)보다 PCSK9를 침묵화시키는데 더욱 효과적인 지 측정하기 위하여, PCSK9 형질전환 마우스에 도 4에 나타낸 단일의 3 mg/kg 용량의 siRNA를 투여하고, 투여후 72시간에, PCSK9 단백질 수준을 ELISA 분석에 의해 결정하였다. 도 5에 나타낸 결과에 의해, AD-57928이 놀랍게도 PCSK9를 침묵화시키는데 효율적인 것으로 나타났다. 도 6은 단일 용량의 AD-57928이 PCSK9 단백질을 효율적으로 녹-다운시킬 뿐 아니라 AD-57928을 사용하여 용량 반응이 존재하는 것을 보여준다.

[0729]

#### 실시예 4. AD-57928을 사용한 분할 투여 연구

[0730]

AD-57928의 투여 후에 hPCSK9 형질전환 마우스의 혈청 중의 인간 PCSK9(hPCSK9) 단백질의 수준을 측정함으로써, PCSK9 단백질의 발현을 저해하는 AD-57928의 능력을 측정하였다. 하기 표 8에 기술된 바와 같이, 제1 주 동안의

"로딩기"(연속 5일 동안 0.5 mg/kg, 1 mg/kg 또는 2 mg/kg의 1일 1회의 투여)에 이어서 "유지기"(5주 동안 0.5 mg/kg, 1 mg/kg 또는 2 mg/kg의 주 1회 또는 2회 투여)를 포함하는 6가지 상이한 투여 스케줄을 사용하여 AD-57928을 피하 투여하였다. 마지막 용량을 38일에 투여하였다. 각 투여 스케줄을 2마리의 수컷 및 1마리의 암컷을 포함하는 3마리 마우스의 그룹을 사용하여 시험하였다. 대조군은 PBS를 사용한 주사를 제공받았다.

[0731] 표 8. AD-57928의 투여를 위한 투여 스케줄

시험 용품	1주		2주 내지 6주	
	로딩 용량 (mg/kg)	총 용량 (mg/kg)	유지 용량 (mg/kg)	주별 총 용량 (mg/kg)
PBS	5x	0	2x	0
AD-57928	5x2	10	2x2	4
AD-57928	5x2	10	1x2	2
AD-57928	5x1	5	2x1	2
AD-57928	5x1	5	1x1	1
AD-57928	5x0.5	2.5	2x0.5	1
AD-57928	5x0.5	2.5	1x0.5	0.5

[0732] 혈청을 제1 용량의 투여 3일 전 및 제1 투여 후 1, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42, 45, 52, 59 및 65일에 수집하였다. 혈청 중 PCSK9 단백질 수준을 ELISA 분석으로 측정하였다. 결과는 도 6, 7 및 8에 나타나 있다.

[0733] 감소된 hPCSK9 혈청 단백질 수준이 제1 투여 후 72시간에 관찰되었으며, 38일까지 유지되었다. 5×2 mg/kg, 5×1 mg/kg 및 5×0.5 mg/kg의 로딩 용량의 AD-57928의 투여는 각각 hPCSK9 혈청 단백질 수준의 약 90%, 약 70% 및 약 60% 감소를 야기하였다(도 6 내지 8 참조). 2×유지 용량 스케줄을 사용하여 투여한 그룹에서, 1×유지 용량 스케줄을 사용하여 투여한 그룹에서보다 1주 더 길게 감소된 hPCSK9의 수준이 유지되었으며, 마지막 투여 후 4주에 기저선으로 복귀되었다(도 6 내지 8 참조).

[0734] 실시예 5. 포스포로티오에이트 적정

[0735] PCSK9의 발현을 억제하는 dsRNA의 능력에 대한 포스포로티오에이트 변형의 수 및 위치의 영향을 측정하기 위하여, 표 9에 나타낸 바와 같이, AD-57928, AD-53806 및 AD-53830의 모 서열에 기초하여 다수의 siRNA를 제조하고 시험하였다. 어떠한 siRNA가 AD-57928보다 PCSK9를 침묵화시키는데 더욱 효율적인지를 측정하기 위하여, PCSK9 형질전환 마우스에 표 9의 단일의 0.3 mg/kg 용량의 siRNA를 투여하고, 투여하고 72시간 후에, PCSK9 단백질 수준을 ELISA 분석으로 결정하였다. 도 9에 나타낸 결과는 AD-57928이 놀랍게도 PCSK9를 침묵화시키는데 효과적임을 보여준다. 또한, AD-58893, AD-58894, AD-58896, AD-58897, AD-58898 및 AD-58899는 대조군에 비하여 PCSK9를 침묵화시킬 수 있었다.



[0737] 표 9. 포스포로티오에이트 적정 실험에 사용되는 siRNA

뉴클레오타이드 식별 번호	센스 서열	SEQ ID NO:	안티센스 서열	SEQ ID NO:	화학적 성질
AD-57928	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1557	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1567	AS의 3' 말단에 SOME 및 GPS가 있는 TOFFEE
AD-58893	CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1558	asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1568	3개의 외부 PS가 있는 TOFFEE
AD-58894	CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1559	aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsa	1569	3개의 내부 PS가 있는 TOFFEE
AD-58895	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1560	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1570	단지 4개의 안티센스 PS가 있는 TOFFEE
AD-58896	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1561	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1571	단지 2개의 센스 PS가 있는 TOFFEE
AD-58897	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1562	asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1572	9PS가 있는 TOFFEE
AD-58898	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1563	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1573	10PS가 있는 TOFFEE
AD-58899	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1564	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1574	11PS가 있는 TOFFEE
AD-58900	CfsasAfgCfaGfaCfaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	1565	asAfsaAfaGfaUfaUfaugUfcUfuUfgscsu	1575	AD-53806의 6PS 버전
AD-58902	UfsusUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	1566	asAfsaGfaAfaAfgguCfuAfgAfaasgsu	1576	AD-53830의 6PS 버전

[0738]

[0739]

#### 실시예 6. AD-57928 및 AD-58895의 간 약물 수준

[0740]

이러한 연구의 목적은 야생형 마우스의 간에서 siRNA 수준을 정량화하여, 약물 수준 스크리닝에 적절한 수준을 정하는 것이었다. 실험에 사용된 siRNA는 AD-57928 및 AD-58895(실시예 5에서 PCSK9 단백질 수준의 감소를 야기하지 않음)이었다. AD-58895를 효능을 반영하는 약물 수준의 차이가 관찰가능한 시점을 정하기 위한 비교자로 사용하였다.

[0741]

총 33마리의 C57B6 암컷 마우스를 실험에 사용하였다(그룹마다 3마리 마우스). 이들 마우스에 AD-57928, AD-58895 또는 대조군으로서 PBS의 단일 피하 투여를 실시하였다. 투여 후 4, 24, 48, 72, 96 및 168시간에 간을 수집하였다. 표본당 2벌의 조직 분취물을 수집하고, 간 내의 siRNA의 농도를 새로 설계된 안티센스 서열 특이적 qRT-PCR 분석을 사용하여 측정하였다. 시간에 걸쳐 간 g당 측정된 AD-57928 및 AD-58895의 양은 도 10에 나타나 있으며, 이론적 총 용량의 백분율로 표현된 AD-57928 및 AD-58895의 양은 도 11에 나타나 있다. qRT-PCR 분석의 검출 한계(LOD)는 약 1 ng/g(간)이었으며, 분석에 의해, 우수한 성능과 정확한 2벌의 재현성이 나타났다. 결과는 AD-57928이 간에서 보다 안정적이며, AD-58895가 덜 안정적이고, 둘 모두가 모든 시점에 검출될 수 있음을 나타낸다. 투여 후 7일에, AD-57928의 수준은 qRT-PCR 분석의 LOD보다 100배 초과이며, AD-58895의 수준은 LOD보다 10배 초과이다. AD-57928 및 AD-58895의 농도는 그들의 예측된 안정성 및 관찰된 효능에 따라 평균 10배 넘게 상이하다. 투여 후 72시간 내지 120시간의 시점은 siRNA 농도 기반의 스크린에 적절할 수 있다.

[0742]

#### 실시예 7. AD-57928의 최적화

[0743]

AD-57928의 생체 내 활성 및 안정성을 향상시키기 위하여, AD-57928의 모 서열에 기초한 추가의 iRNA 작용제를 제조하고 시험하였다(표 10; 표 10의 "센스" 서열은 출현 순서로 각각 SEQ ID NO:1653-1658로 개시되어 있으며, "안티센스" 서열은 출현 순서로 각각 SEQ ID NOS: 1659-1664로 개시되어 있고; 표 10에 개시된 동일한 센스 및 안티센스 서열도 또한 도 12a에 개시되어 있다).

[0744]

AD-60212에 대한 비변형 센스 및 안티센스 서열은 하기와 같다:

[0745]

센스 5'- CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU 3'(A-122088.3; SEQ ID NO:1665); 및

[0746]

안티센스 5'- ACAAAGCAAAACAGGUCUAGAA - 3'(A-120190.19; SEQ ID NO:1666).

[0747]

일반적으로, 이들 화합물은 보다 적은 2'-플루오로 변형을 함유하였으며, 플루오로-변형 우리딘을 제거하였다.

이들 듀플렉스의 시험관 내 효능을 HeLa 및 Hep3b 세포의 전달감염에 의해 시험하였다. 도 12b에 나타난 바와 같이, AD-59849, AD-59228 및 AD-60212는 모체(AD-57928)와 유사한 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다.

[0748] 또한, 1 mg/kg의 각 듀플렉스를 야생형 마우스에 투여하고, 정량적 PCR에 의해 siRNA 수준을 측정함으로써 간에서 생체 내 지속되는 이들 듀플렉스의 능력을 측정하였다. 도 13에 도시된 바와 같이, 모든 듀플렉스는 투여 후 120시간 시점에 시작하여, 모 듀플렉스보다 간에서 더 큰 지속성을 보인다.

[0749] 또한, 비인간 영장류(NHP)의 혈청 중에서 PCSK9 단백질, LDL, HDL, 총 콜레스테롤(Tc), 트리글리세리드(Tg), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알칼리성 포스파타제(ALP)의 수준을 측정함으로써, PCSK9 단백질의 발현을 저해하는 이들 듀플렉스의 능력을 생체 내에서 측정하였다. 또한, 주사 부위 반응의 존재를 모니터링하였다. 듀플렉스를 하기 표 11에 기술된 바와 같이, 제1 주 동안의 "로딩기"(연속 5일 동안 2 mg/kg의 1일 1회의 투여, qdx5)에 이어서 "유지기"(3주 동안 2 mg/kg의 주 3회 투여, qwx3)를 포함하는 투여 스케줄을 사용하여 투여하였다.

[0750] 표 10. 추가의 iRNA 작용제

듀플렉스	센스 식별번호	센스	안티센스 식별번호	안티센스
AD-57928 (모)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsl96	A-120202	asCfsaAfaAfsGcfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

[0751]

[0752] 표 11. 투여 스케줄

시험 용품	그룹 번호	N	투여 수준 (mg/kg)	투여 빈도	누적 용량 (mg/kg)
AD-57928	1	3마리 암컷	2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
AD-59849	2		2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
AD-60688	3		2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
AD-59223	4		2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
AD-60212	5		2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
AD-59228	6		2	qdx5+qwx3, 8회 투여	16
혈액: -9, -6, -3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63 일 (제1 투여, 1일)					
주사 부위 관찰: 예					
관독: PCSK9 단백질, LDL, HDL, Tc, Trigs, ALT, AST, ALP					

[0753]

[0754] 도 14a 및 도 14b에 나타난 바와 같이, AD-60688을 제외한 모든 화합물이 80% 초과 PCSK9 침묵화를 달성하며, AD-60212 그룹에서 개별 동물은 90% 초과 PCSK9 침묵을 달성한다. 도 15는 스타틴의 부재 하에서 AD-60688을 제외한 모든 화합물이 60% LDL 콜레스테롤 저하를 달성하며, AD-59223 그룹에서 개별 동물이 최대 77% LDL 콜레스테롤 저하를 달성함을 보여준다. 놀랍게도, 그리고 도 18에 도시된 바와 같이, 표기된 작용제는 표기된 작용제의 마지막 투여 후 46일에 콜레스테롤 저하를 유지하였다. 더욱 놀랍게도, 그리고 도 19에 도시되어 있는 바와 같이, AD-60212 및 AD-59849는 생체 내에서 RNAi 작용제에 대하여 관찰되는 임의의 효과보다 더 길게, 적어도 120일(마지막 투여 후 93일)까지 최대 60% LDL 콜레스테롤 저하를 유지하며, 이는 로딩기 후에, 이들 화합물

이 유지기 동안 1개월에 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회의 빈도로 투여될 수 있음을 나타낸다.

# **[0755] 실시예 8. 추가의 AD-57928-기반의 PCSK9 서열의 제조**

**[0756]** AD-57928의 모 서열에 기초한 추가의 iRNA 작용제를 시험관 내에서 제조하고 시험하고(하기 표 12 참조), HeLa 및 Hep3B 세포를 이들 작용제로 전달감염시킴으로써 효능에 대하여 시험하였다. 이들 작용제에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 표 13에 나타나 있다.

**[0757]** 표 12. PCSK9 서열

클로닝 벡터 서열번호	센스 가닥	센스 (5'→3')	SEQ ID NO:	안티센스	안티센스 (5'→3')	SEQ ID NO:
AD-						
57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1577	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1605
AD-60928.1	A-122701.2	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgAfl96	1578	A-122702.2	usCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1606
AD-60929.1	A-122703.2	GfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1579	A-122704.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfcusu	1607
AD-60930.1	A-122705.2	GfsasAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1580	A-122706.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuUfcusu	1608
AD-60931.1	A-122707.3	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1581	A-122708.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcusu	1609
AD-60932.1	A-122707.4	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1582	A-122709.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcusa	1610
AD-60933.1	A-122710.2	CfsasUfcAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1583	A-122711.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuGfaUfgsasa	1611
AD-60934.1	A-122712.2	CfsusUfcUfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1584	A-122713.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfaGfaAfgsasa	1612
AD-60927.1	A-122714.2	CfsusAfcUfgCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1585	A-122715.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgCfaGfaUfgsasa	1613
AD-						
57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1586	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1614
AD-60906.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1587	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1615
AD-60907.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1588	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1616
AD-60908.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1589	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1617
AD-60909.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1590	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1618
					asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg	
AD-60910.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1591	A-122313.1	sasa	1619
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60911.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1592	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1620
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60912.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1593	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1621
AD-60913.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)	1594	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1622
		Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96				
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60914.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1595	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1623
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60915.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1596	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1624
AD-						
57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1597	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1625
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60916.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1598	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1626
		Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)			asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg	
AD-60917.1	A-122307.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1599	A-122313.1	sasa	1627
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60918.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1600	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1628
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60919.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1601	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1629
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60920.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1602	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1630
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)				
AD-60921.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1603	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1631
		(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)			asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg	
AD-60922.1	A-122308.1	Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1604	A-122313.1	sasa	1632

**[0759]**

[0760] 표 13. 표 12에서 확인된 iRNA 작용제에 대한 IC<sub>50</sub> 값

듀플렉스 식별번호	Hela IC <sub>50</sub> (nM)	Hep3b IC <sub>50</sub> (nM)
AD-57928.47	0.0026	0.0005
AD-60928.1	0.0000	0.0009
AD-60929.1	0.0010	0.0027
AD-60930.1	0.0055	0.0019
AD-60931.1	0.0028	0.0019
AD-60932.1	0.0039	0.0036
AD-60933.1	0.0349	0.1518
AD-60934.1	0.2115	0.5420
AD-60927.1	>10	-
AD-57928.45	<3.57225e-005	0.0007
AD-60906.1	0.0048	0.0007
AD-60907.1	0.0001	<3.57225e-005
AD-60908.1	0.0003	0.0072
AD-60909.1	-	0.0142
AD-60910.1	0.0001	0.0030
AD-60911.1	0.0955	0.1935
AD-60912.1	0.1834	0.4106
AD-60913.1	0.2693	0.5715
AD-60914.1	0.2292	0.4319
AD-60915.1	0.2069	0.3185
AD-57928.45	0.0057	0.0027
AD-60916.1	0.0802	0.2040
AD-60917.1	0.1420	0.0976
AD-60918.1	0.4101	0.3268
AD-60919.1	0.3202	0.5143
AD-60920.1	0.5199	0.5978
AD-60921.1	0.7969	2.0875
AD-60922.1	1.1078	1.0307

[0761]

[0762] 실시예 9. AD-57928의 반복-투여 효능

[0763]

비인간 영장류(NHP)의 혈청 중에서 PCSK9 단백질, LDL, HDL, 총 콜레스테롤(Tc), 트리글리세리드(Tg), 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알칼리성 포스파타제(ALP)의 수준을 측정함으로써, PCSK9 단백질의 발현의 억제에서의 AD-57928의 반복-투여 효능을 생체 내에서 측정하였다. 또한, 주사 부위 반응의 존재를 모니터링하였다. 하기 표 14에 기술된 투여 스케줄을 사용하여 AD-57928 듀플렉스를 피하 투여하였다. 그룹 5 동물에는 92일에 단일의 25 mg/kg 용량을 재투여하였다. 하나의 추가의 그룹의 동물에 25 mg/kg의 단일 용량을 투여하였다. "2xw"는 주 2회이며; "q2w"는 2주마다 1회이고; "q1w"는 주 1회이다.

[0764] 표 14. 투여 스케줄

시험 용품	그룹 번호	N	투여 수준 (mg/kg)	투여 빈도	누적 용량 (mg)
AD-57928	1	3마리 암컷	1	2xw, 12회 투여	12
	2		2	2xw, 12회 투여	24
	3		1	q2w, 6회 투여	6
	4		2	q2w, 6회 투여	12
	5		0.5	q1w, 6회 투여	3
	6		1	q1w, 10회 투여	10
	7		2	q1w, 10회 투여	20
혈액: -9, -6, -3, 1일(사전-채혈) 3-129일(효능 채혈) 주사 부위 관찰: 예 판독: PCSK9 단백질, LDL, HDL, Tc, Trig, ALT, AST, ALP					

[0765]

[0766] 도 16a에 도시되어 있는 바와 같이, LDL 저하에 가장 효율적인 요법은 주 2회 요법(2xw)이었으며, 이는 LDL 수준의 약 60% 감소를 달성하였다. 덜 빈번하게 투여되는 동일한 누적 용량은 주 2회 치료법보다 덜 효율적이었다. 도 16b는 2xw 치료법이 80% 초과 PCSK9 침묵화를 달성하는 것을 보여준다.

[0767] 도 17a 및 도 17b는 단일의 25 mg/kg 용량의 AD-57928의 투여가 주 2회(2xw) 투여된 2 mg/kg AD-57928의 보다 낮은 다중-용량과 동일한 LDL 및 PCSK9 저하의 발생, 동일한 LDL 및 PCSK9 저하의 최하점 및 동등한 LDL 저하 속도를 갖는 것을 보여준다. 또한, 이들 그래프는 단일의 25 mg/kg 용량에서 보다 빠른 PCSK9 저하 경향이 있으며, 단일의 25 mg/kg 용량에 대하여 PCSK9 수준 및 LDL 수준 둘 모두의 회복은 최하점(7일)에 도달한 이후 약 20일에 시작함을 보여준다. 단일의 25 mg/kg 용량에 대한 최하점은 7일이다.

[0768] 실시예 10. 최적화된 AD-57928 iRNA 작용제의 내약성

[0769] 도 12a(및 표 10)에 기술된 AD-57928의 모 서열에 기초하여 제조된 추가의 iRNA 작용제를 생쥐에서 내약성에 대하여 평가하였다. 1, 8 및 15일에, 수컷 생쥐에 표기된 iRNA 작용제 225 mg/kg을 피하 투여하고, 16일에 희생시키고, 부검하였다(표 15 참조). 동물을 매일 임의의 임상 증상에 대하여 관찰하고, 동물의 체중을 연구 전에, 그리고 연구 동안 주마다 측정하였다. 16일에, 동물 유래의 혈액을 응고 및 혈청 화학적 성질에 대하여 혈액학적으로 평가하고; 작용제의 약물 대사 및 약동학을 동물 유래의 간 표본을 사용하여 측정하고; 심장, 폐(통기), 신장, 간, 비장, 고환, 및 처음 및 마지막 주사 부위를 임의의 변화에 대하여 분석하였다. 임상 징후, 가시적인 주사 부위 관찰, 혈청 화학적 성질, 응고 또는 간, 비장, 폐, 심장 또는 고환의 현미경에 의한 병리학에는 변화가 없었다. 표 16은 시험한 각각의 작용제에 대한 간 중량, 최종 체중, 혈액학적 분석 결과 및 마지막 주사 부위 및 신장에 대한 병리학적 중증도 점수의 요약을 제공한다.

[0770] 표 15. 투여 스케줄

투여 그룹	TA	용량 (mg/kg)	투여 부위 (mL/kg)	수컷 수	투여 스케줄	생검일
1	PBS	0	5	3	1, 8 및 15일에 SC	16일
2	AD-57928 (모)	225		3		
3	AD-59849	225		3		
4	AD-59223	225		3		

[0771]

5	AD-59228	225		3		
6	AD-60688	225		3		
7	AD-60212	225		3		

[0772]

[0773]

표 16. 내약성 요약

	<u>AD-57928</u> (모)	<u>AD-59849</u>	<u>AD-59223</u>	<u>AD-59228</u>	<u>AD-60688</u>	<u>AD-60212</u>
PS 수	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u>6</u>
2'F 수	<u>21</u>	<u>15</u>	<u>12</u>	<u>21</u>	<u>9</u>	<u>12</u>
dT 수	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
[간] ( <u>ug/g</u> )	<u>907±62</u>	<u>1139±160</u>	<u>1277±231</u>	<u>1999±424</u>	<u>1624±147</u>	<u>1258±286</u>
최종 BW (대조군으로 부터의 %)	<u>-2.1%</u>	<u>-4.6%</u>	<u>-2.1%</u>	<u>-6.8%</u>	<u>-0.5%</u>	<u>-2.9%</u>
16일 면역학	변화 없음	변화 없음	↑WBC, ↑LYM, 용혈	변화 없음	변화 없음	변화 없음

[0774]

16일 최종 주 사 부위 염증	<u>3/3 (1.7)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>	<u>2/3 (1.5)</u>	<u>3/3 (2.3)</u>	<u>2/3 (1.0)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>
16일 호염기 성 과립, 신 장	<u>3/3 (2.0)</u>	<u>3/3 (2.3)</u>	<u>3/3 (1.0)</u>	<u>3/3 (2.0)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>	<u>3/3 (1.3)</u>

병리 중증도 점수: 1 = 최소; 2 = 경도; 3 = 중등도

BW = 체중

WBC = 백혈구

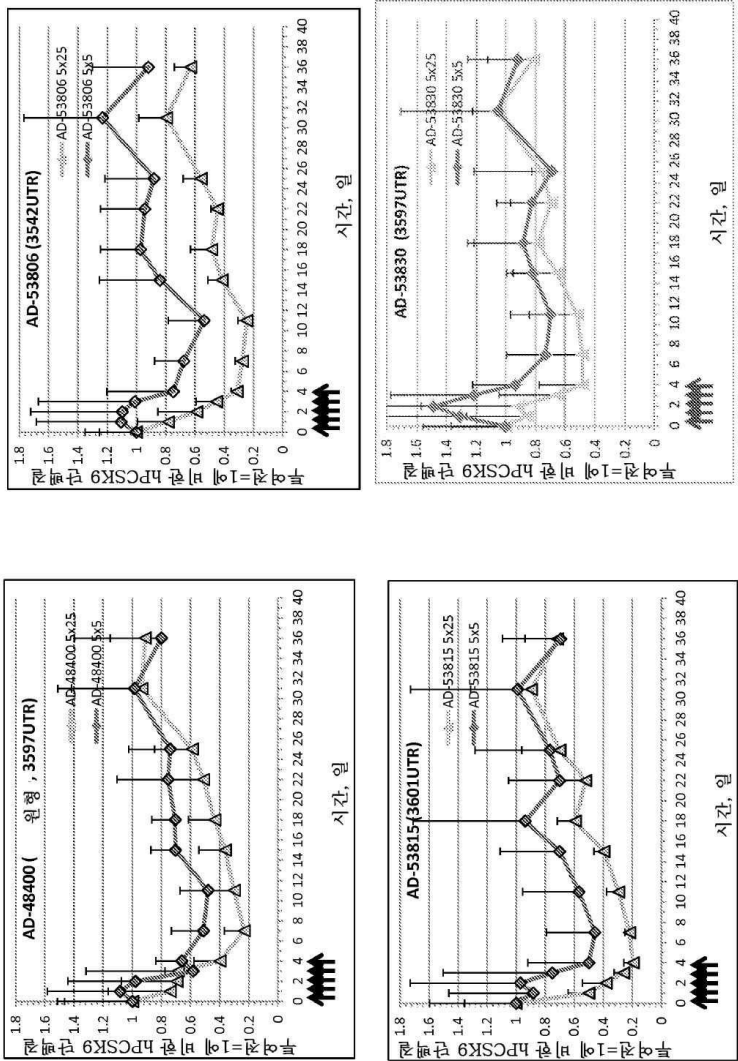
LYM = 림프구

[0775]

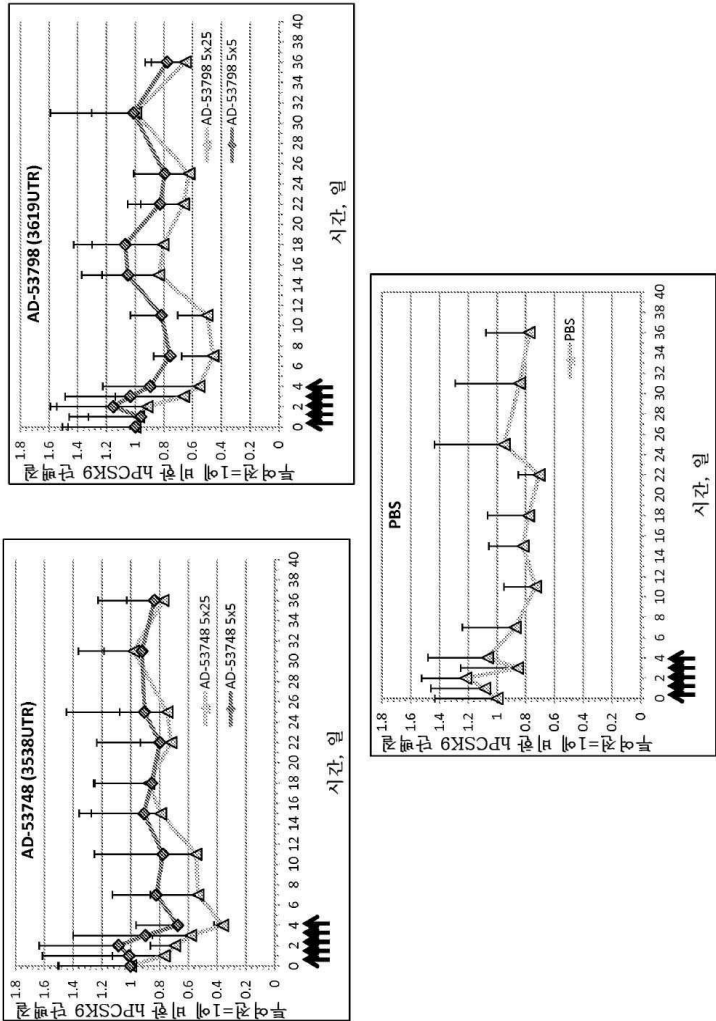




도면2a



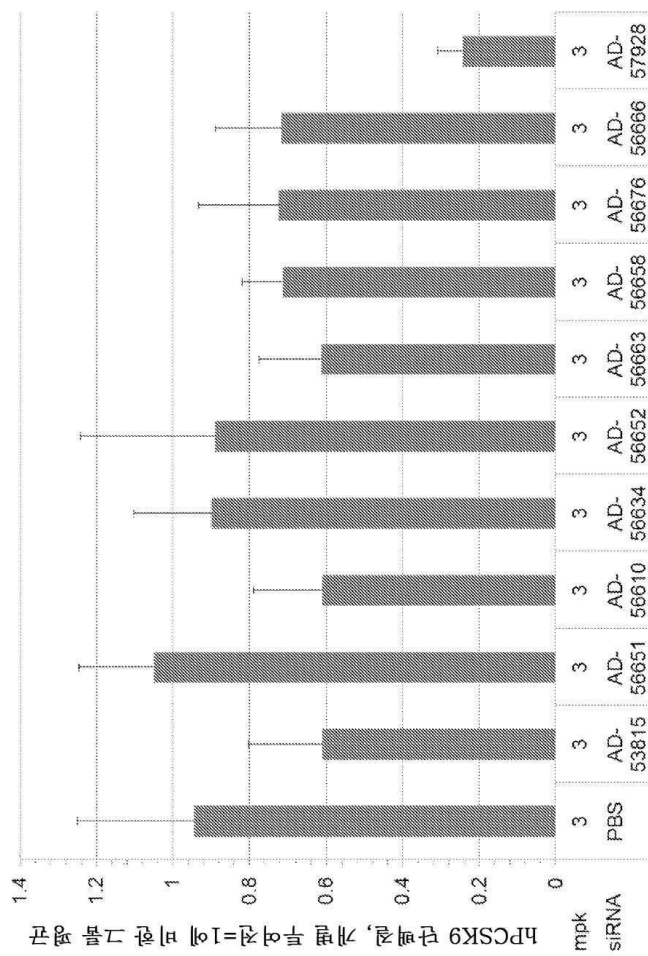
도면2b



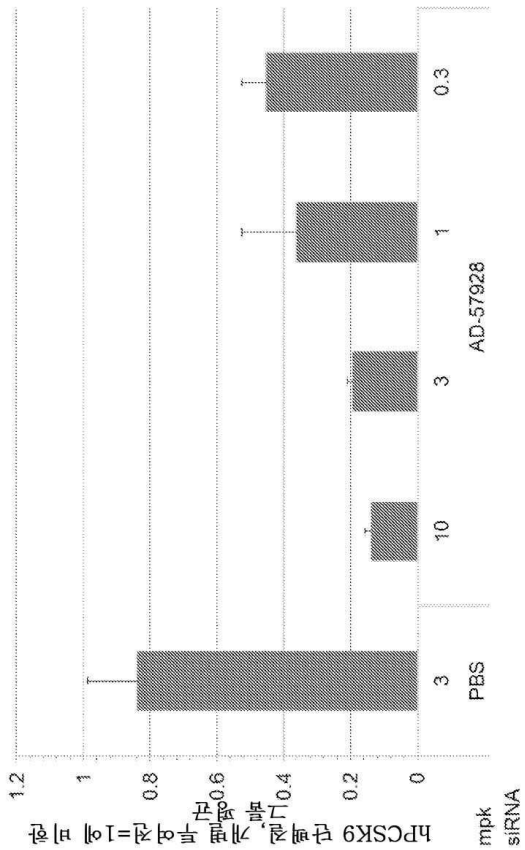
도면3

듀플렉스	센스		안티센스		화학적 성질
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23 (모체)
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + 역위 염기
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + 역위 염기
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- 당
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- 당
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfs	19/21
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfs	19/21
AD-57928	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	모체와 6 P S 버전

도면4

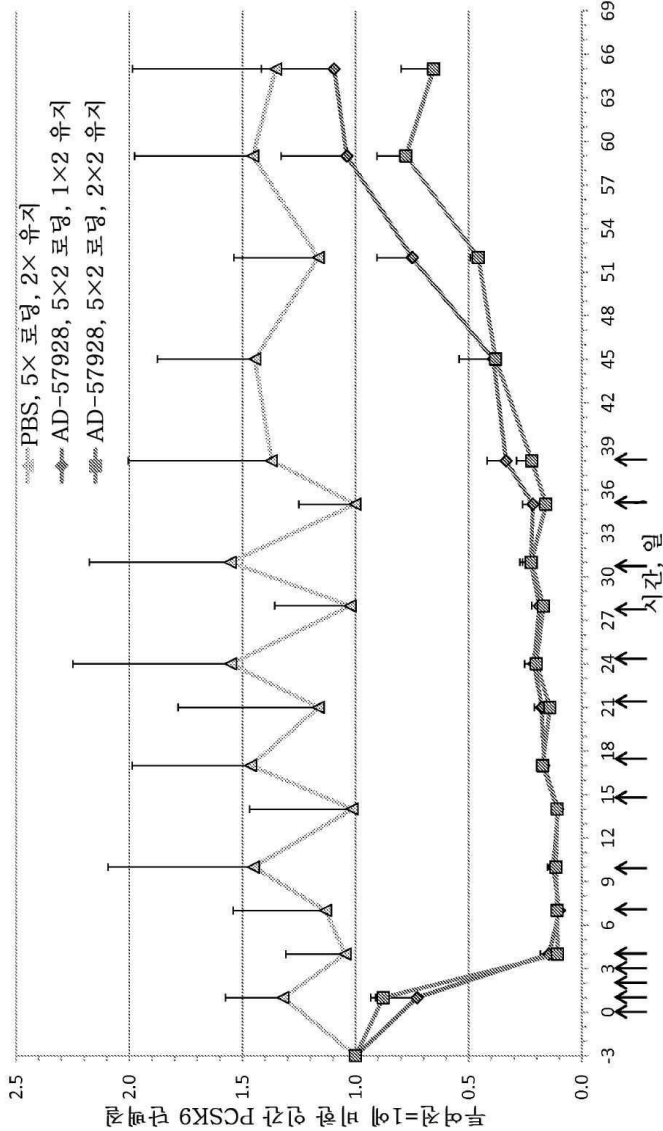


도면5

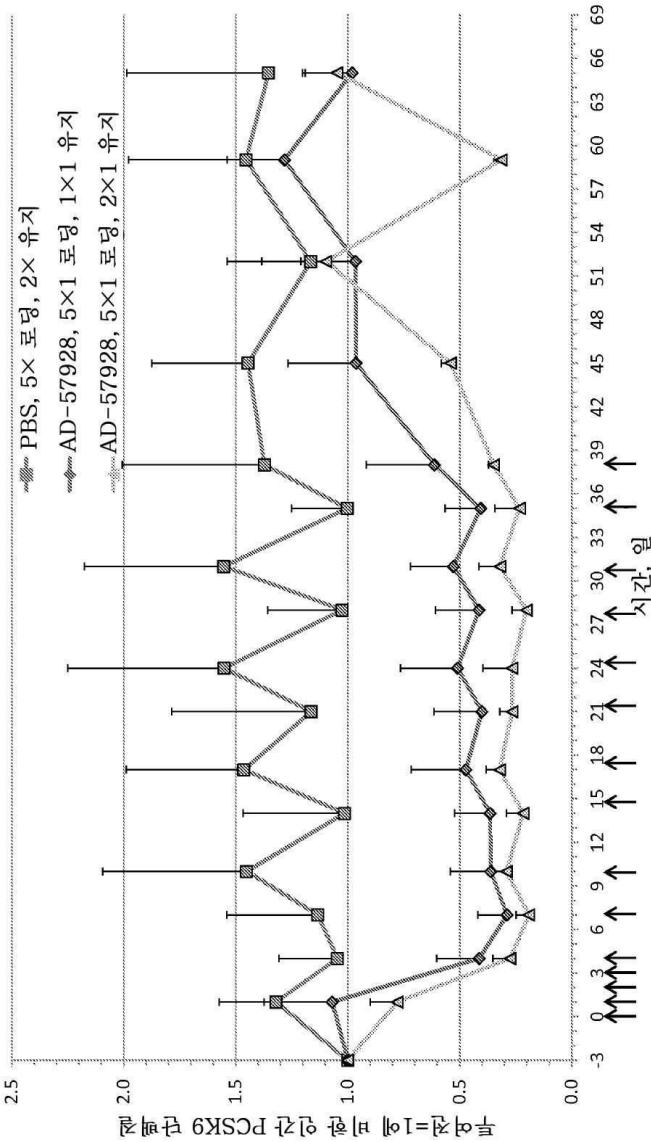




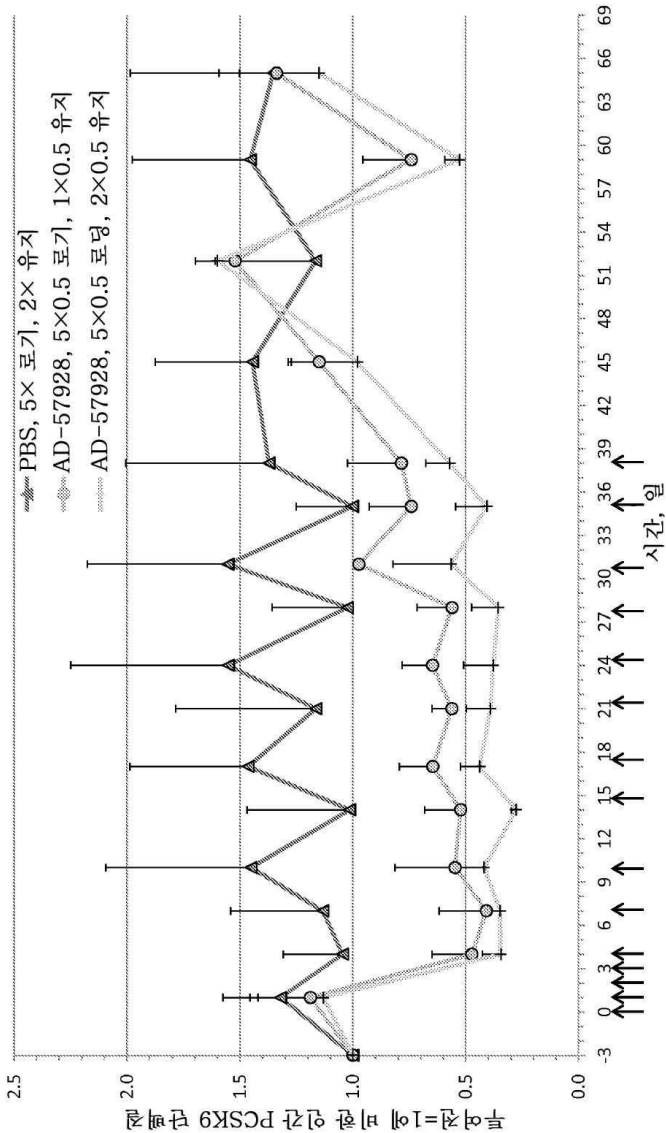
도면6



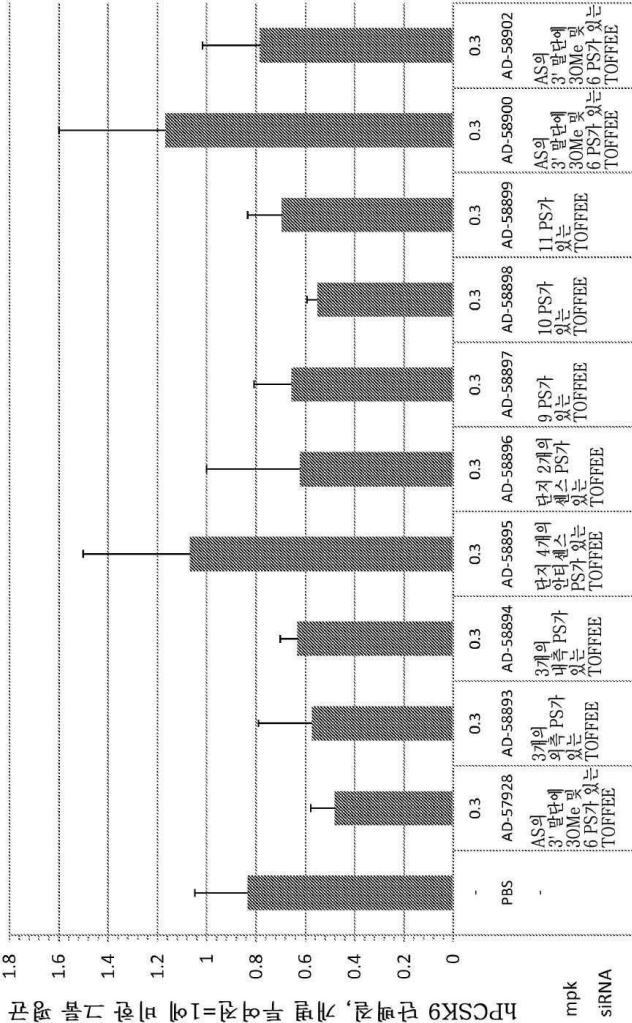
도면7



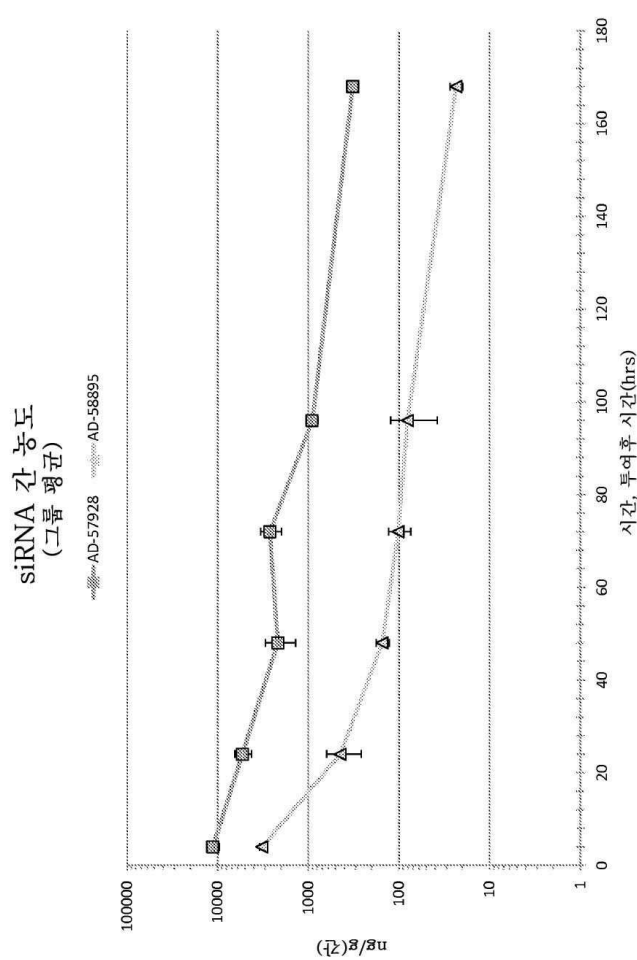
도면8



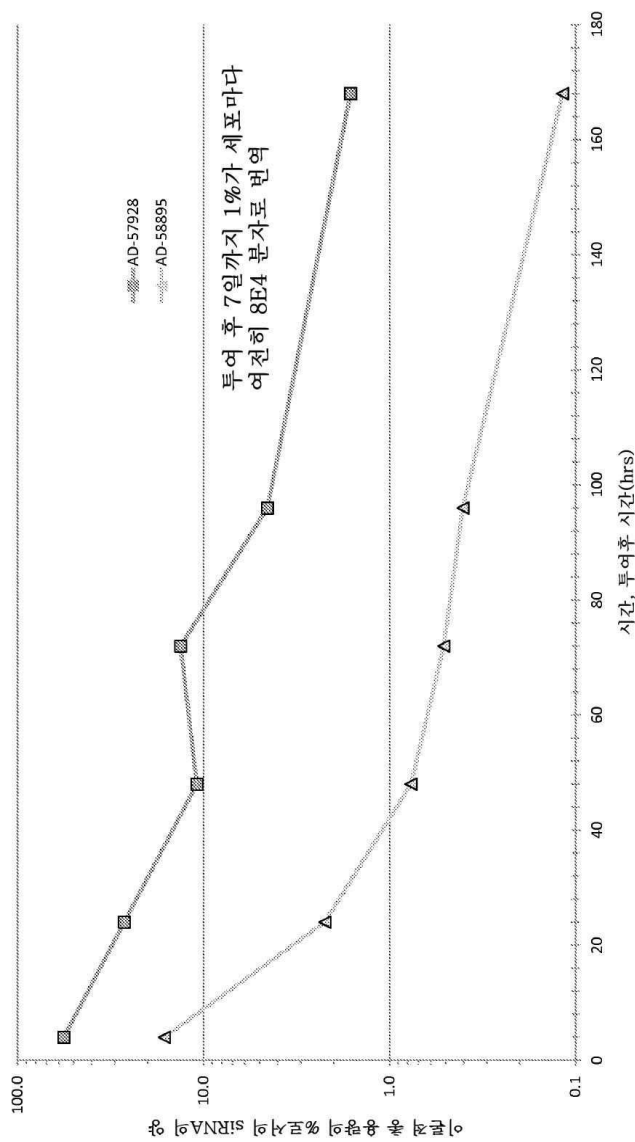
도면9



도면10



도면11



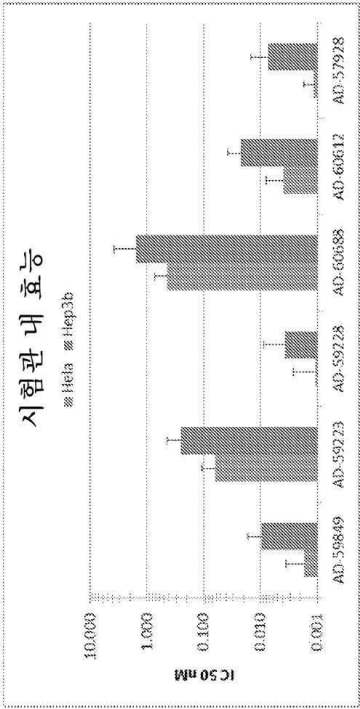


도면12

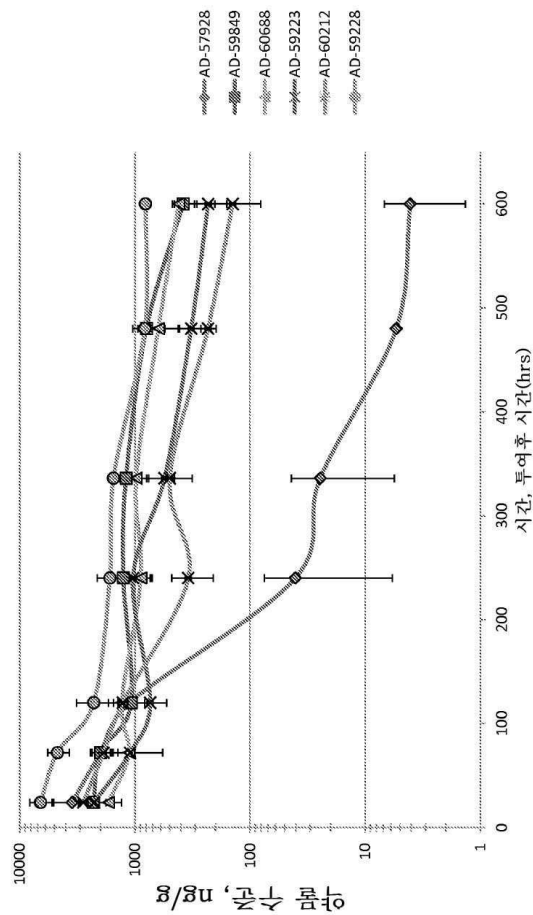
A.

두플렉스	센스 식별번호	센스	안티센스 식별번호	안티센스
AD-57928 (parent)	A-117428	CfsaAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgCfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsaAfgAfcCfuGfuUfuUfgcuuuuugL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuuugcuuuuugL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuuugcuuuuugL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgCfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuugL96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgCfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsaAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfsuUfsuUfgsUfL96	A-120202	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

B.

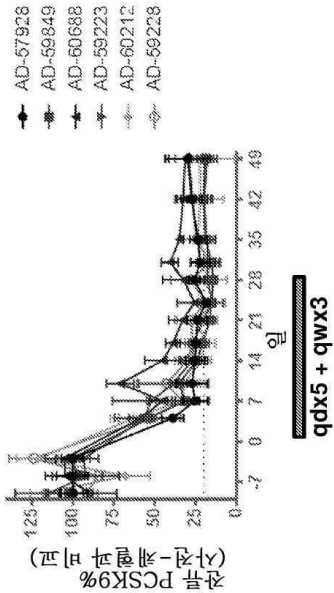


도면13

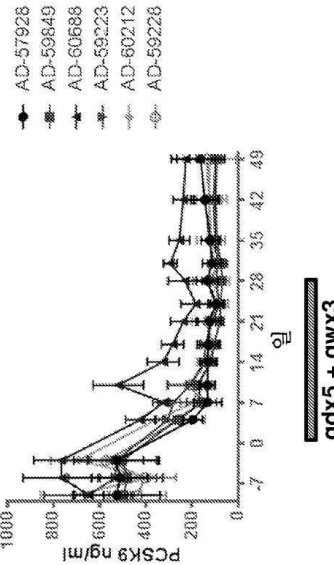


도면14

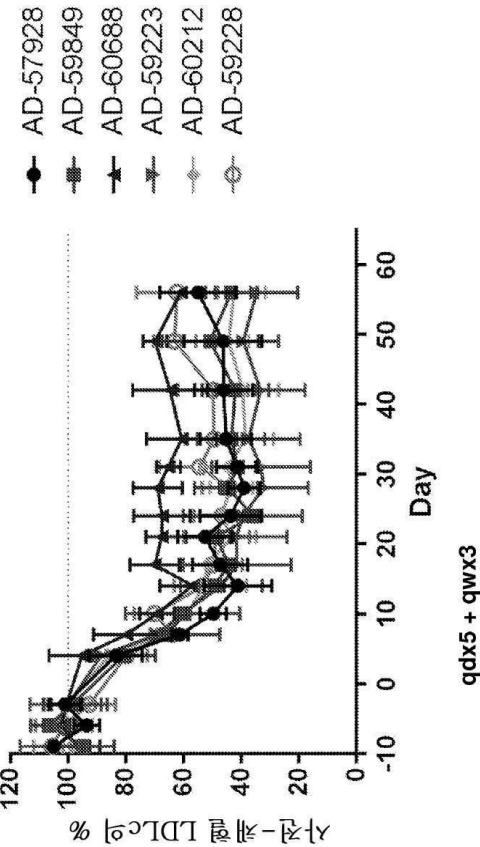
A.



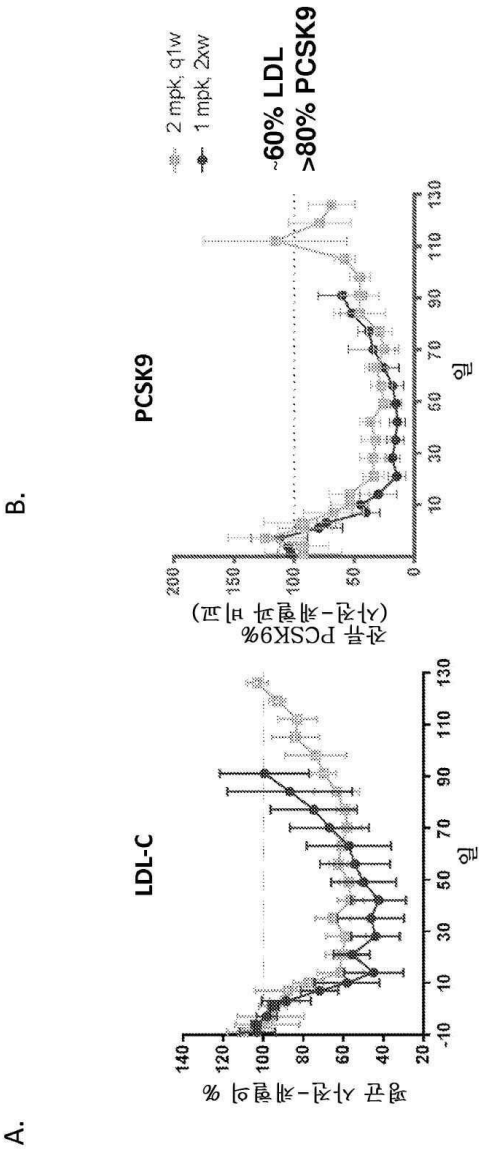
B.



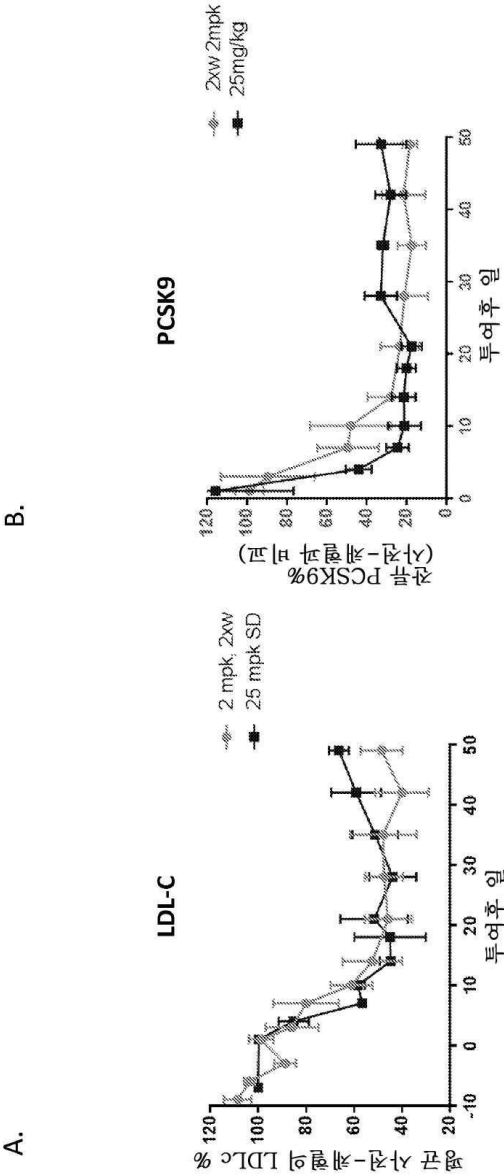
도면15



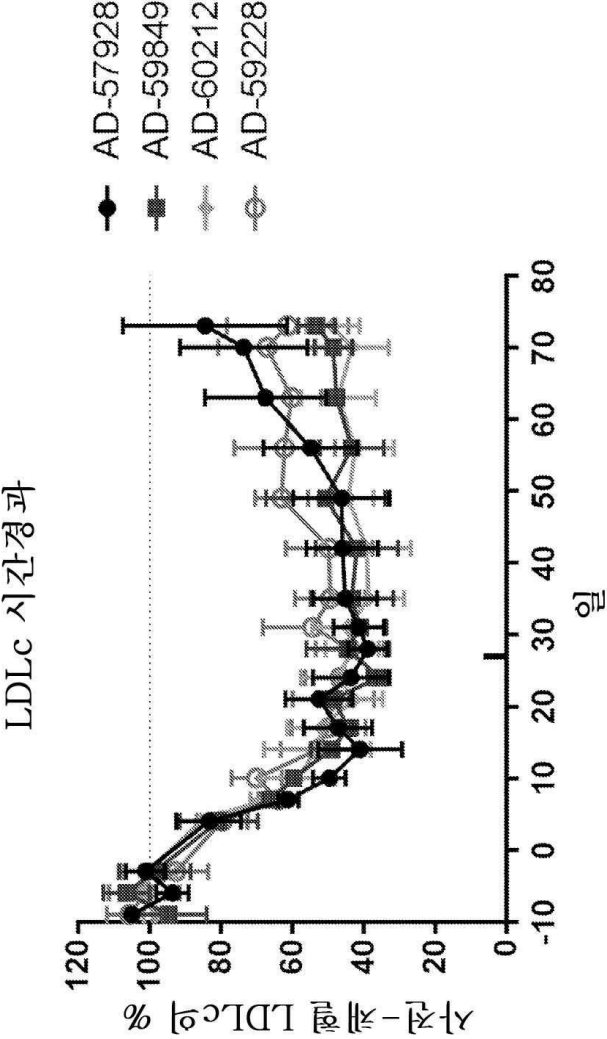
도면16



도면17

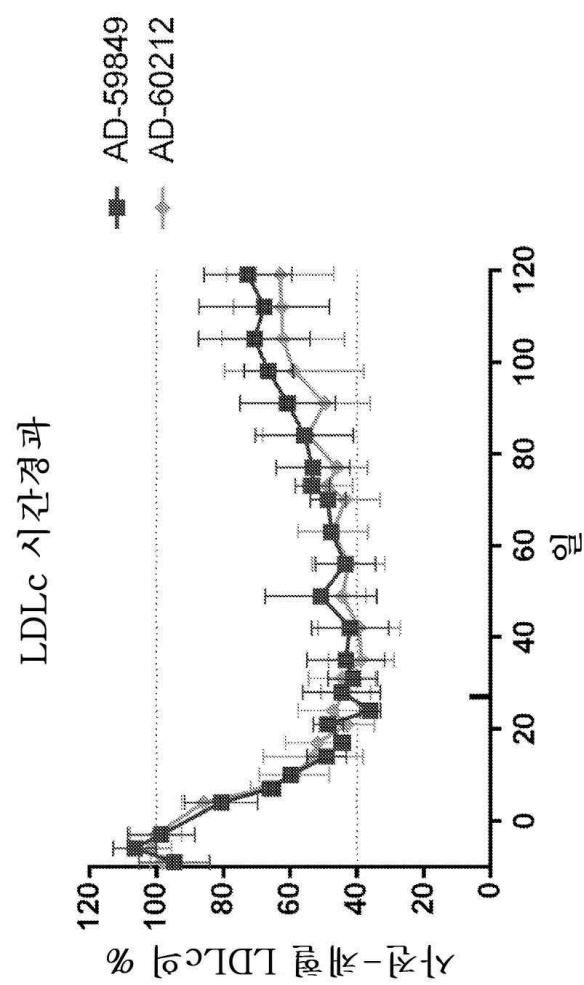


도면18





도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> PCSK9 iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF
- <130> 121301-00420
- <150> US 61/733,518
- <151> 2012-12-05
- <150> US 61/793,530
- <151> 2013-03-15
- <150> US 61/886,916
- <151> 2013-10-04
- <150> US 61/892,188
- <151> 2013-10-17
- <160> 1666

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: Exemplary hydrophobic  
membrane translocation peptide"

<400> 1

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

1 5 10 15

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: RFGF  
analogue peptide"

<400> 2

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 5

gcacccctggg ctacactga 19

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 6

tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 7

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
probe"

<400> 7

ccaggtggtc tcctcc 16

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 8

acgtggctgg cattgca 17

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 9

aagtggatca gtctctgcct caa 23

<210> 10

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
probe"

<400> 10

catgatgctg tctgccgagc cg 22

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 11

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 12

ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 13

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 13

cgaggacggc gacuacgagg a 21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 14

accgcugcgc caaggaucgg u 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<

400> 15

gcugcgccaa ggaucggugg a 21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 16

cuacguggug ggcugaagg a 21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 17

cccgccgggg auaccucacc a 21

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 18

ccgccgggga uaccucacca a 21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

19

gccgggggaa ccucaccaag a 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 20

ccgggggaauc cucaccaaga u 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 21

auaccucacc aagauccugc a 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 22

caccaagauc cugcaugucu u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 23

caagauccug caugucuucc a 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 24

guugccccaau gucgacuaca u 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 25

gccccauguc gacuacaucg a 21

<

210> 26

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 26  
 ccaugucgac uacaucgagg a 21  
 <210> 27  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 27  
 ucgacuacau cgaggaggac u 21  
 <210>  
 > 28  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 28  
 acuacaucga ggaggacucc u 21  
 <210> 29  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 29  
 uacaucgagg aggacuccuc u 21

<210>  
30  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 30  
ucgaggagga cuccucuguc u 21  
<210> 31  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 31  
cgaggaggac uccucugucu u 21  
<210> 32  
  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 32  
guaccgggcg gaugaauacc a 21  
<210> 33  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 33

ccugguggag guguaucucc u 21

<210> 34

<

211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 34

cugguggagg uguaucuccu a 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 35

gguggaggug uaucuccuag a 21

<210> 36

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 36

uggaggugua ucuccuagac a 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 37  
 agguguaucu ccuagacacc a 21  
 <210> 38  
 <211>  
 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 38  
 guaucuccua gacaccagca u 21  
 <210> 39  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 39  
 uaucuccuag acaccagcau a 21  
 <210> 40  
 <211> 21  
  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 40  
 ucuccuagac accagcauac a 21

<210> 41  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 41  
 uccuagacac cagcauacag a 21  
 <210> 42  
 <211> 21  
 <  
 212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 42  
 agacaccagc auacagagug a 21  
 <210> 43  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 43  
 caccagcaua cagagugacc a 21  
 <210> 44  
 <211> 21  
 <212  
 > RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 44

uacagaguga ccaccgggaa a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 45

acagagugac caccgggaaa u 21

<210> 46

<211> 21

<212>

RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 46

gagugaccac cgggaaaucg a 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 47

ggaaaucgag ggcaggguca u 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 48

aaucgagggc agggucaagg u 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 49

gcagggucau ggucaccgac u 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 50

cagggucaug gucaccgacu u 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 51

ggucaugguc accgacuucg a 21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 52

ucaugggucac cgacuucgag a 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 53

aggacgggac ccgcuuccac a 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 54

cgggacccgc uuccacagac a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 55  
uccacagaca ggccagcaag u 21  
<210> 56  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 56  
ccugcgcgug cucaacugcc a 21  
<210> 57  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 57  
cugcgcgugc ucaacugcca a 21  
<210> 58  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<  
220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 58  
cgugcucaac ugccaaggga a 21  
<210> 59  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 59

caccucaua gccuggagu u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 60

accucauag gccuggaguu u 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 61

ccucauagg ccuggaguuu a 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 62

ccucauaggc cuggaguuua u 21

<210> 63

```

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 63
cucauaggcc uggaguuuau u
21
<210> 64
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><
221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 64
uaggccugga guuuauucgg a
21
<210> 65
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 65
aggccuggag uuauucgga a
21
<210> 66
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

```

<400> 66  
ggccuggagu uuauucggaa a 21  
<210> 67  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 67  
gccuggaguu uuucggaaa a 21  
<210> 68  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221>  
source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 68  
ggaguuuuuu cgaaaaagcc a 21  
<210> 69  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 69  
guuuauucgg aaaagccagc u 21  
<210> 70  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 70

gggcugggggu cgugcugguc a

21

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 71

ggucaccgcu gccggcaacu u

21

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 72

gggacgaugc cugccucuac u

21

<210> 73

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 73

caacuuuggc cgugugugg a

21

<210> 74



```

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 74
uuggccgcug uguggaccuc u                21
<210> 75
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 75
uggccgcugu guggaccucu u                21
<210> 76
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 76
ggccgcugug uggaaccucu u                21
<210> 77
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"

```

<400> 77  
 uguguggacc uuuugcccc a 21  
 <210> 78  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 78  
 gggaggacau cauuggugcc u 21  
 <210> 79  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 79  
 acugcagcac cugcuuugug u 21  
 <210> 80  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 80  
 gcuaugcagc caugaugcug u 21  
 <210> 81  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 81

guugaggcag agacugaucc a 21

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<

400> 82

ugaggcagag acugauccac u 21

<210> 83

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 83

gaggcagaga cugauccacu u 21

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 84

ggcagagacu gauccacuuc u 21

<210> 85

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 85  
 cagagacuga uccacuuc u 21  
 <210> 86  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400>  
 86  
 acugauccac uucucugcca a 21  
 <210> 87  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 87  
 auccacuucu cugccaaaga u 21  
 <210> 88  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 88

ggccugguuc ccugaggacc a

21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 89

gguacugacc cccaaccugg u

21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 90

guuggcagcu guuuugcagg a

21

<210> 91

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 91

uggcagcugu uuugcaggac u

21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 92

gcagcuguuu ugcaggacug u 21

<

210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 93

ucugccgggc ccacaacgcu u 21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 94

cugccgggcc cacaacgcu u 21

<210

> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 95

gcccaacg cuuuggggg u 21

<210> 96

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 96  
 cgcuuuuggg ggugagggug u 21  
 <210>  
 97  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 97  
 cuuuuggggg ugaggguguc u 21  
 <210> 98  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 98  
 uuuugggggu gagggugucu a 21  
 <210> 99  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 99  
 ggggugaggg ugucuacgcc a 21  
 <210> 100  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 100  
 gggugaggggu gucuacgcca u 21  
 <210> 101  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 101  
 ggugagggug ucuacgccau u 21  
 <210> 102  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 102  
 agggugucua cgccauugcc a 21  
 <210> 103  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence



<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 103

gugucuacgc caugccagg u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 104

ugcagcgucc acacagcucc a 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 105

gcauggggac ccguguccac u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 106

cccacaagcc gccugugcug a 21

<210> 107

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 107  
 gaggccacga ggucagccca a 21  
 <210> 108  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 108  
 cagagguca gccaaccag u 21  
 <210> 109  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 109  
 gggaggccag cauccacgu u 21  
 <210> 110  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 110

auccacgcuu ccugcugcca u 21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 111

ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 112

aaucccggcc ccucaggagc a 21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 113

gcuggggcug agcuuuuuuu u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 114

ggaggugcca ggaagcuccc u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 115

acuguggggc auuucaccau u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 116

ccaccaagga ggcaggauuc u 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 117

caccaaggag gcaggauuc u 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 118  
 accaaggagg caggauucuu u 21  
 <210> 119  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 119  
 ggaggcagga uucuuccau u 21  
 <210> 120  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 120  
 gaggcaggau ucuuccaug a 21  
 <210> 121  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 121

ugauggcccu cauccagc u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 122

cuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 123

uuucuggaug gcaucuagcc a 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 124

uucuggaugg caucuagcca a 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 125

ucuggauggc aucuagccag a 21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 126

cuggauggca ucuagccaga a 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 127

cuuuacucug cucuaugcca a 21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 128

uuuacucugc ucuagccag a 21

<210> 129

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 129  
 gcucuaugcc aggcugugcu a 21  
 <210> 130  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 130  
 cucagccaac ccgcuccacu a 21  
 <210> 131  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 131  
 ucagccaacc cgcuccacua a 21  
 <210> 132  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 132  
 ccugccaagc ucacacagca a 21



<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 133

gccaagcuca cacagcagga a

21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 134

ccaagcucac acagcaggaa a

21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 135

caagcucaca cagcaggaac u

21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 136

aagcucacac agcaggaacu u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 137

cugaagccaa gccucuucuu a 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 138

ugaagccaag ccucuucuua a 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 139

gaagccaagc cucuucuua u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 140

aagccaagcc ucuucuacu u 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 141

agugaggcug ggaaggggaa a 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 142

gugaggcugg gaaggggaac a 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 143

ggcugggaag gggaacacag a 21

<210> 144  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 144  
 gaagggaac acagaccagg a 21  
 <210> 145  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 145  
 aagggaaca cagaccagga a 21  
 <210> 146  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 146  
 aggggaacac agaccaggaa a 21  
 <210> 147  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 147

gggaacacag accaggaagc u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 148

acugucccuc cuugagcacc a 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 149

ccagccccac ccaagcaagc a 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 150

ccccacccaa gcaagcagac a 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 151

cccacccaag caagcagaca u 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 152

ccacccaagc aagcagacau u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 153

caccaagca agcagacauu u 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 154

accaagcaa gcagacauuu a 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 155

cccaagcaag cagacauuuu u

21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 156

ccaagcaagc agacauuuu u

21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 157

caagcaagca gacauuuu u

21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 158

aagcaagcag acauuuau cu 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 159

agcaagcaga cauuaucuu u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 160

caagcagaca uuuaucuuu u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 161

aagcagacau uuauuuuug a 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 162

agcagacauu uaucuuuugg a 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 163

gcagacauuu aucuuuuggg u 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 164

agacauuuau cuuuuggguc u 21

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 165

gacauuuuau uuuuugggucu u 21

<210> 166  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 166  
 acauuuau cu uuugggucug u 21  
 <210> 167  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 167  
 uuuaucuuuu gggucugucc u 21  
 <210> 168  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 168  
 uuauuuuuug ggucuguccu u 21  
 <210> 169  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 169

uaucuuuugg gucuguccuc u 21

<210> 170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 170

aucuuuuggg ucuguccuc u 21

<210> 171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 171

ucuuuugggu cuguccuc u 21

<210> 172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 172

uuuugggucu guccucucug u 21

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 173

uuugggucug uccucucugu u 21

<210> 174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 174

uugggucugu ccucucuguu u 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 175

ugggucuguc cucucuguug a 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 176

gggucugucc ucucuguugc a 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 177

ggucuguccu cucuguugcc u

21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 178

gucuguccuc ucuguugccu u

21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 179

ucuguccucu cuguugccuu u

21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 180

cuguccucuc uguugccuuu u 21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 181

uguccucucu guugccuuuu u 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 182

guccucucug uugccuuuuu a 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 183

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 184

uuucuagacc uguuuugcuu u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 185

uucuagaccu guuuugcuuu u 21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 186

ucuagaccug uuugcuuuu u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 187

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 188  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 188  
 uagaccuguu uugcuuuugu a 21  
 <210> 189  
  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 189  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19  
 <210> 190  
 <211> 18  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 190  
 gaccuguuuu gcuuuugu 18  
 <210> 191  
  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 191

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 192

uuuuguaacu ugaagauuu u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 193

uuuguaacuu gaagauuuu a 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 194

uuguaacuug aagauuuuu u 21

<210> 195

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 195

uguaacuuga agauuuuuau u 21

<210> 196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 196

guaacuugaa gauuuuuau u 21

<210> 197

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 197

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 198

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 198

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 199

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 200

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 201

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 201

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 202

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 203

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 203

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 204

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 204

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 205

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 205

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 206

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 206  
 uagaccuguu uugcuuuugu 20  
 <210> 207  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 207  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 208  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 208  
 uagaccuguu uugcuuuugu 20  
 <210> 209  
  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 209  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 210  
 <211> 18  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 210  
 gaccuguuuu gcuuuugu 18  
 <210> 211  
  
 <211> 18  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 211  
 gaccuguuuu gcuuuugu 18  
 <210> 212  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 212  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19  
 <210> 213  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 213

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 214

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 214

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 215

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 215

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 216

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 217

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 217

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 218

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 218

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 219

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 219

ucuagaccug uuuugcuuuu gu 22

<210> 220

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 220

uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23



<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 221

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 222

uuuucuagac cuguuuugcu u

21

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 223

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 224

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 224

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 225

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 225

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 226

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 226

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 227

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 227

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 228

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 228

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 229

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 230

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 230

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 231

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 231

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 232  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 232  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 233  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 233  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 234  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 234  
 uccucguagu cgccguccuc guc 23  
 <210> 235  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 235

acggauccuu ggcgcagcgg ugg 23

<210> 236

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 236

uccacggauc cuuggcgcag cgg 23

<210> 237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 237

uccuucagca ccaccacgua ggu 23

<210> 238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 238

uggugaggua uccccggcgg gca 23

<210> 239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 239

uuggugaggu aucccccggcg ggc 23

<210> 240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 240

ucuuggugag guauccccgg cg 23

<210> 241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 241

aucuugguga gguaucgccg gcg 23

<210> 242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 242

ugcaggaucu uggugaggua ucc 23

<210> 243

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 243

aagacaugca ggaucuuggu gag

23

<210> 244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 244

uggaagacau gcaggauuu ggu

23

<210> 245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 245

auguagucga cauggggcaa cuu

23

<210> 246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 246

ucgauguagu cgacaugggg caa 23

<210> 247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 247

uccucgaugu agucgacaug ggg 23

<210> 248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 248

aguccuccuc gauguagucg aca 23

<210> 249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 249

aggaguccuc cucgauguag ucg 23

<210> 250

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 250

agaggagucc uccucgaugu agu 23

<210> 251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 251

agacagagga guccuccug aug 23

<210> 252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 252

aagacagagg aguccuccuc gau 23

<210> 253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 253

ugguauucau ccgcccggua ccg 23

<210> 254  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 254  
 aggagauaca ccuccaccag gcu 23  
 <210> 255  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 255  
 uaggagauac accuccacca ggc 23  
 <210> 256  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 256  
 ucuaggagau acaccuccac cag 23  
 <210> 257  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 257

ugucuaggag auacaccucc acc 23

<210> 258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 258

uggugucuag gagauacacc ucc 23

<210> 259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 259

augcuggugu cuaggagaua cac 23

<210> 260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 260

uaugcuggug ucuaggagau aca 23

<210> 261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 261

uguauugcugg ugucuaggag aua 23

<210> 262

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 262

ucuguauugcu ggugucuagg aga 23

<210> 263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 263

ucacucugua ugcugguguc uag 23

<210> 264

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 264

uggucacucu guaugcuggu guc 23

<210> 265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 265

uuucccgug gucacucu aug

23

<210> 266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 266

auuucccggu ggucacucu uau

23

<210> 267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 267

ucgauuucc gguggucu cug

23

<210> 268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 268

augacccugc ccucgauuuc ccg 23

<210> 269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 269

accaugaccc ugcccucgau uuc 23

<210> 270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 270

agucggugac caugaccug ccc 23

<210> 271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 271

aagucgguga ccaugacccu gcc 23

<210> 272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 272

ucgaagucgg ugaccaugac ccu 23

<210> 273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 273

ucucgaaguc ggugaccaug acc 23

<210> 274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 274

uguggaagcg ggucccgucc ucc 23

<210> 275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 275

ugucugugga agcggguccc guc 23

<210> 276  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 276  
 acuugcuggc cugucugugg aag 23  
 <210> 277  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 277  
 uggcaguuga gcacgcgcag gcu 23  
 <210> 278  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 278  
 uuggcaguug agcacgcgca ggc 23  
 <210> 279  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 279

uucccuuggc aguugagcac gcg 23

<210> 280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 280

aacuccaggc cuaugaggu gcc 23

<210> 281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 281

aaacuccagg ccuaugaggg ugc 23

<210> 282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 282

uaaacuccag gccuaugagg gug 23

<210> 283

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 283

auaaacucca ggccuaugag ggu 23

<210> 284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 284

aaauaacucc aggccuaga ggg 23

<210> 285

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 285

uccgaauaaa cuccaggccu aug 23

<210> 286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 286

uuccgaauaa acuccaggcc uau 23

<210> 287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 287

uuuccgaaua aacuccaggc cua

23

<210> 288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 288

uuuuccgaau aaacuccagg ccu

23

<210> 289

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 289

uggcuuuucc gaauaaacuc cag

23

<210> 290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 290

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc 23

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 291

ugaccagcac gaccccagcc cuc 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 292

aaguugccgg cagcggugac cag 23

<210> 293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 293

aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 294

uccacacagc ggccaaaguu ggu 23

<210> 295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 295

agagguccac acagcggcca aag 23

<210> 296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 296

aagaggucca cacagcgcc aaa 23

<210> 297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 297

aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 298  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 298  
 uggggcaaag agguccacac agc 23  
 <210> 299  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 299  
 aggcaccaau gauguccucc ccu 23  
 <210> 300  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 300  
 acacaaagca ggugcugcag ucg 23  
 <210> 301  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 301

acagcaucau ggcugcaaug cca 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 302

uggaucaguc ucugccucaa cuc 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 303

aguggaucag ucucugccuc aac 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 304

aaguggauca gucucugccu caa 23

<210> 305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 305

agaaguggau cagucucugc cuc 23

<210> 306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 306

agagaagugg aucagucucu gcc 23

<210> 307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 307

uuggcagaga aguggaucag ucu 23

<210> 308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 308

aucuuuggca gagaagugga uca 23



<210> 309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 309

ugguccucag ggaaccaggc cuc

23

<210> 310

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 310

accagguugg gggucaguac ccg

23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 311

uccugcaaaa cagcugccaa ccu

23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 312

aguccugcaa aacagcugcc aac 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 313

acaguccugc aaaacagcug cca 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 314

aagcguugug ggcccggcag acc 23

<210> 315

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 315

aaagcguugu gggcccggca gac 23

<210> 316

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 316

acccccaaaa gcguuguggg ccc 23

<210> 317

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 317

acaccucac ccccaaaagc guu 23

<210> 318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 318

agacaccuc acccccaaaa gcg 23

<210> 319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 319

uagacacccu ccccccaaa agc 23

<210> 320  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 320  
 uggcguagac acccucaccc cca 23  
 <210> 321  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 321  
 auggcguaga caccucacc ccc 23  
 <210> 322  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 322  
 aauggcguag acaccucac ccc 23  
 <210> 323  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 323

uggcaauggc guagacaccc uca 23

<210> 324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 324

accuggcaau ggcguagaca ccc 23

<210> 325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 325

uggagcugug uggacgcugc agu 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 326

aguggacacg gguccccaug cug 23

<210> 327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 327

ucagcacagg cggcuugugg gug 23

<210> 328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 328

uugggcugac cucguggccu cag 23

<210> 329

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 329

acugguuggg cugaccucgu ggc 23

<210> 330

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 330

aagcguggau gcuggccucc cug 23

<210> 331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 331

auggcagcag gaagcgugga ugc

23

<210> 332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 332

ugcuccuuga cuuugcauuc cag

23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 333

ugcuccugag gggccgggau ucc

23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 334

auuuuaaagc ucagccccag ccc 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 335

agggagcuuc cuggcaccuc cac 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 336

aauggugaaa ugccccacag uga 23

<210> 337

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 337

agaauccugc cuccuuggug gag 23

<210> 338

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 338

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

<210> 339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 339

aaagaauccu gccuccuugg ugg 23

<210> 340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 340

aaugggaaga auccugccuc cuu 23

<210> 341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 341

ucaugggaag aauccugccu ccu 23

<210> 342  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 342  
 agcuggagau gagggccauc agc 23  
 <210> 343  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 343  
 ugcuaugauc cauccagaaa gcu 23  
 <210> 344  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 344  
 uggcuagaug ccauccagaa agc 23  
 <210> 345  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 345

uuggcuagau gccauccaga aag 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 346

ucuggcuaga ugccauccag aaa 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 347

uucuggcuag augccaacca gaa 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 348

uuggcatauaga gcagaguaaa ggu 23

<210> 349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 349

ucuggcauag agcagaguaa agg 23

<210> 350

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 350

uagcacagcc uggcauagag cag 23

<210> 351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 351

uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 352

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 352

uuaguggagc gguuggcug aga 23

<210> 353

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 353

uugcugugug agcuuggcag gca

23

<210> 354

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 354

uuccugcugu gugagcuugg cag

23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 355

uuuccugcug ugugagcuug gca

23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 356

aguuccugcu gugugagcuu ggc 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 357

aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 358

uaagaagagg cuuggcuca gag 23

<210> 359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 359

uuuagaagag gcuuggcuuc aga 23

<210> 360

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 360

aguaagaaga ggcuuggcuu cag 23

<210> 361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 361

aaguaagaag aggcuuggcu uca 23

<210> 362

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 362

uuuccccuuc ccagccucac ugu 23

<210> 363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 363

uguuccccuu cccagccuca cug 23

<210> 364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 364

ucuguguucc ccuucccagc cuc 23

<210> 365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 365

uccuggucug uguuccccuu ccc 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 366

uuccuggucu guguucccu ucc 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 367

uuuccugguc uguguccccc uuc 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 368

agcuuccugg ucuguguucc ccu 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 369

uggugcucaa ggagggacag uug 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 370

ugcuugcuug gguggggcug gug 23

<210> 371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 371

ugucugcuug cuuggguggg guc 23

<210> 372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 372

augucugcuu gcuugggugg ggc 23

<210> 373

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 373

aaugucugcu ugcugggug ggg 23

<210> 374

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 374

aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

<210> 375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 375

uaaaugucug cuugcuuggg ugg

23

<210> 376

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 376

auaaaugucu gcuugcuugg gug

23

<210> 377

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 377

aauaaauguc ugcugcuug ggu

23

<210> 378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 378

agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 379

aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

<210> 380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 380

aaagauaaau gucugcuugc uug 23

<210> 381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 381

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 382

ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 383

uccaaaagau aaaugucugc uug 23

<210> 384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 384

accctaaaaga uaaaugucug cuu 23

<210> 385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 385

agaccctaaaa gauaaauguc ugc 23

<210> 386  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 386  
 aagacccaaa agauaaaugu cug 23  
 <210> 387  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 387  
 acagacccaa aagauaaaug ucu 23  
 <210> 388  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 388  
 aggacagacc caaaagauaa aug 23  
 <210> 389  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 389

aaggacagac ccaaaagaua aau 23

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 390

agaggacaga cccaaaagau aaa 23

<210> 391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 391

aagaggacag acccaaaaga uaa 23

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 392

agagaggaca gaccctaaaag aua 23

<210> 393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 393

acagagagga cagacccaaa aga 23

<210> 394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 394

aacagagagg acagaccxaa aag 23

<210> 395

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 395

aaacagagag gacagacca aaa 23

<210> 396

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 396

ucaacagaga ggacagaccc aaa 23



<210> 397

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 397

ugcaacagag aggacagacc caa

23

<210> 398

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 398

aggcaacaga gaggacagac cca

23

<210> 399

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 399

aaggcaacag agaggacaga ccc

23

<210> 400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 400

aaaggcaaca gagaggacag acc 23

<210> 401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 401

aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210> 402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 402

aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

<210> 403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 403

uaaaaaggca acagagagga cag 23

<210> 404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 404

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 405

aaagcaaaac aggucuagaa aag 23

<210> 406

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 406

aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

<210> 407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 407

aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

<210> 408  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 408  
 acaaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 409  
  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 409  
 uacaaaagca aaacaggucu aga 23  
 <210> 410  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 410  
 acaaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 411  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 411

acaaaagcaa aacaggucau a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 412

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 413

aaauaucuuc aaguuacaaa agc 23

<210> 414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 414

uaaaauaucuu caaguuacaa aag 23

<210> 415

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 415

auaaaauaucu ucaaguuaca aaa 23

<210> 416

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 416

aaauaaaauauc uucaaguuaac aaa 23

<210> 417

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 417

aaauaaaauau cuucaaguua caa 23

<210> 418

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 418

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 419

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 419

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 420

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 420

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 421

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 421

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 422

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 423

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 423

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 424

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 424

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 425

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 425

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 426

<211> 22

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 426

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 427

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 427

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 428

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 429

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 429

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 430  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 430  
 acaaaagcaa aacaggucu 19  
 <210> 431  
  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 431  
 acaaaagcaa aacaggucu 19  
 <210> 432  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 432  
 acaaaagcaa aacaggucua 20  
 <210> 433  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 433

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 434

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 434

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 435

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 436

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 437

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 438

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 439

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 439

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 440

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 440

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 441

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 442

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 443

aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 444

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 444

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 445

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 446

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 447

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 448

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 449

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 450

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 451

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 452

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 453

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 454

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 455

cgaggacggc gacuacgagg a 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 456

gccggggaua ccucaccaag a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 457

gccccauguc gacuacaucg a 21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 458

ccugguggag guguaucucc u 21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 459

uccuagacac cagcauacag a 21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 460

gcagggucac ggucaccgac u 21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 461

ccugcgcgug cucaacugcc a 21

<210> 462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 462

uaggccugga guuuauucgg a 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 463

gggacgaugc cugccuac u

21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 464

gcuaugcagc caugaugcug u

21

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 465

ggccugguuc ccugaggacc a

21

<210> 466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 466

cgcuuuuggg ggugaggug u 21

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 467

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 468

ccggggauac cucaccaaga u 21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 469

ccaugucgac uacaucgagg a 21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 470

cugguggagg uguaucuccu a 21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 471

agacaccagc auacagagug a 21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 472

cagggucaug gucaccgacu u 21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 473

cugcgcgugc ucaacugcca a 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 474

aggccuggag uuuaucgga a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 475

caacuuuggc cgcugugugg a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 476

guugaggcag agacugauc a 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 477

gguacugacc cccaaccugg u 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 478

cuuuuggggg ugaggguguc u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 479

accgcugcgc caaggauccg u 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 480

ucgacuacau cgaggaggac u 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 481

gguggaggug uaucuccuag a 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 482

caccagcaua cagagugacc a 21

<210> 483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 483

ggucaugguc accgacuucg a 21

<210> 484

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 484

cgugcucaac ugccaaggga a 21



<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 485

ggccuggagu uuauucggaa a

21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 486

uuggccgcug uguggaccuc u

21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 487

ugaggcagag acugauccac u

21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 488

guuggcagcu guuuugcagg a 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 489

uuuugggggu gagggugucu a 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 490

gcugcgccaa ggauccgugg a 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 491

auaccucacc aagauccugc a 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 492

acuacaucga ggaggacucc u 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 493

uggaggugua ucuccuagac a 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 494

uacagaguga ccaccgggaa a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 495

ucauggucac cgacuucgag a 21

<210> 496  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 496  
 caccucaua ggccuggagu u 21  
 <210> 497  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 497  
 gccuggaguu uauucggaaa a 21  
 <210> 498  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 498  
 uggccgcugu guggaccucu u 21  
 <210> 499  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 499

gaggcagaga cugauccacu u 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 500

uggcagcugu uuugcaggac u 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 501

ggggugaggg ugucuacgcc a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 502

caccaagauc cugcaugucu u 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 503

uacaucgagg aggacuccuc u 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 504

agguguaucu ccuagacacc a 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 505

acagagugac caccgggaaa u 21

<210> 506

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 506

aggacgggac ccgcuuccac a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 507

accucauag gccuggaguu u

21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 508

ggaguuuuuu cggaaaagcc a

21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 509

ggccgcugug uggaccucu u

21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 510

ggcagagacu gauccacuuc u 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 511

gcagcuguuu ugcaggacug u 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 512

gggugagggu gucuacgcca u 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 513

cuacguggug gugcugaagg a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 514

caagauccug caugucuucc a 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 515

ucgaggagga cuccucuguc u 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 516

guaucuccua gacaccagca u 21

<210> 517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 517

gagugaccac cgggaaaucg a 21

<210> 518  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 518  
 cgggacccgc uuccacagac a 21  
 <210> 519  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 519  
 ccucacauagg ccuggaguuu a 21  
 <210> 520  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 520  
 guuuauucgg aaaagccagc u 21  
 <210> 521  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 521

uguguggacc uuuugcccc a 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 522

cagagacuga uccacuuc u 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 523

ucugccgggc ccacaacgu u 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 524

ggugagggug ucuacccau u 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 525

cccgccgggg auaccucacc a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 526

cgaggaggac uccucugucu u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 527

uauccuag acaccagcau a 21

<210> 528

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 528

ggaaaucgag ggcaggguca u 21

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 529

uccacagaca ggccagcaag u

21

<210> 530

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 530

ccucauaggc cuggaguua u

21

<210> 531

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 531

gggcuggggg cugcugguc a

21

<210> 532

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 532

gggaggacau cauuggugcc u 21

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 533

acugauccac uucucugcca a 21

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 534

cugccgggcc cacaacgcuu u 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 535

agggugucua cgccauugcc a 21

<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 536

ccgccgggga uaccucacca a 21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 537

guugccccaug gucgacuaca u 21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 538

guaccgggcg gaugaauacc a 21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 539

ucuccuagac accagcauac a 21

<210> 540  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 540  
 aaucgagggc agggucaagg u 21  
 <210> 541  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 541  
 cucauaggcc uggaguuuau u 21  
 <210> 542  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 542  
 ggucaccgcu gccggcaacu u 21  
 <210> 543  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 543

acugcagcac cugcuuugug u 21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 544

auccacuucu cugccaaaga u 21

<210> 545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 545

gcccaacaacg cuuuuggggg u 21

<210> 546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 546

gugucuacgc caugccagg u 21

<210> 547

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 547

ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

<210> 548

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 548

ugauggcccu caucccagc u 21

<210> 549

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 549

cugaagccaa gccucuucuu a 21

<210> 550

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 550

acugucccuc cuugagcacc a 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 551

caagcaagca gacauuuuau u

21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 552

uauuuuuugg gucuguccu u

21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 553

uguccucucu guugccuuu u

21

<210> 554

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 554

uuguaacuug aagauuuua u 21

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 555

cuuuacucug cucuaugcca a 21

<210> 556

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 556

aggggaacac agaccaggaa a 21

<210> 557

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 557

uugggucugu ccucucuguu u 21

<210> 558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 558

ugcagcgucc acacagcucc a 21

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 559

aaucccggcc ccucaggagc a 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 560

uuucuggaug gcaucuagcc a 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 561

gaagccaagc cucuucuua u 21

<210> 562  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 562  
 ccagcccccac ccaagcaagc a 21  
 <210> 563  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 563  
 aagcaagcag acauuuuauu u 21  
 <210> 564  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 564  
 uuuuuugggu cuguccuc u 21  
 <210> 565  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 565

guccucucug uugccuuuuu a 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 566

uguaacuuga agauuuuuu u 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 567

uuuacucugc ucuaugccag a 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 568

ccaagcaagc agacauuuu u 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 569

ugggucuguc cucucuguug a 21

<210> 570

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 570

gcauggggac ccguguccac u 21

<210> 571

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 571

ucuggauggc aucuagccag a 21

<210> 572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 572

aagccaagcc ucuucuacu u 21



<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 573

ccccacccaa gcaagcagac a

21

<210> 574

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 574

agcaagcaga cauuuauuu u

21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 575

uuuugggucu guccucucug u

21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 576

uuucuagacc uguuuugcuu u 21

<210> 577

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 577

accaaggagg caggauucuu u 21

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 578

ucagccaacc cgcuccacua a 21

<210> 579

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 579

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 580

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 580

gggucugucc ucucuguugc a 21

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 581

cccacaagcc gccugugcug a 21

<210> 582

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 582

gcuggggcug agcuuuaaaa u 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 583

gcucuaugcc aggcugugcu a 21

<210> 584  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 584  
 gugaggcugg gaaggggaac a 21  
 <210> 585  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 585  
 cccaccaag caagcagaca u 21  
 <210> 586  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 586  
 gcagacauuu aucuuuuggg u 21  
 <210> 587  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 587

uuugggucug uccucucugu u 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 588

uucuagaccu guuuugcuu u 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 589

ggaggcagga uucuuccau u 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 590

ccugccaagc ucacacagca a 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 591

aagcagacau uuaucuuuug a 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 592

ucuagaccug uuuugcuuuu u 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 593

gaggccacga ggucagccca a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 594

ggaggugcca ggaagcuccc u 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 595

cucagccaac ccgcuccacu a

21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 596

ggcugggaag gggaacacag a

21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 597

ccaccaagc aagcagacau u

21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 598

agacauuuau cuuuuggguc u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 599

ggucuguccu cucuguugcc u 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 600

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 601

gaggcaggau ucuucccaug a 21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 602

ccaagcucac acagcaggaa a 21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 603

agcagacauu uaucuuuugg a 21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 604

guaacuugaa gauauuuauu u 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 605

cacgagguca gccaaccag u 21

<210> 606  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 606  
 acuguggggc auuucacau u 21  
 <210> 607  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 607  
 gaaggggaac acagaccagg a 21  
 <210> 608  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 608  
 cacccaagca agcagacau u 21  
 <210> 609  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 609

acauuuuau cu uuugggucug u 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 610

gucuguccuc ucuguugccu u 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 611

uagaccuguu uugcuuuugu a 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 612

cuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 613

aagcucacac agcaggaacu u 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 614

gacauuuuau uuuugggucu u 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 615

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 616

gggaggccag cauccacgu u 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 617

ccaccaagga ggcaggauuc u

21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 618

gccaaagcuca cacagcagga a

21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 619

aaggggaaca cagaccagga a

21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 620

acccaagcaa gcagacauuu a 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 621

uuuauuuuu gggucugucc u 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 622

ucuguccucu cuguugccuu u 21

<210> 623

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 623

uuuuguaacu ugaagauuu u 21

<210> 624

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 624

uucuggaugg caucuagcca a 21

<210> 625

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 625

ugaagccaag ccucuucua a 21

<210> 626

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 626

uuauuuuug ggucuguccu u 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 627

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 628  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 628  
 auccacgcuu ccugcugcca u 21  
 <210> 629  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 629  
 caccaaggag gcaggauucu u 21  
 <210> 630  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 630  
 caagcucaca cagcaggaac u 21  
 <210> 631  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 631

gggaacacag accaggaagc u 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 632

cccaagcaag cagacauuu u 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 633

cuguccucuc uguugccuu u 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 634

uuuguaacuu gaagauuuu a 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 635

cuggauggca ucuagccaga a 21

<210> 636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 636

agugaggcug ggaaggggaa a 21

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 637

aucuuuuggg ucuguccuc u 21

<210> 638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 638

cacuuacgcu gaguacuucg a 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 639

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 640

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 641

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 642

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 643

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 644

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 645

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 646

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 647

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 648

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 649

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 650  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 650  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 651  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 651  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 652  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 652  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 653  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 653

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 654

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 655

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 656

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 657

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 657

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 658

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 659

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 659

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 660

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 660

cuagaccugu uuugcuuuug u 21



<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 661

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 662

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 663

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 664

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 665

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 666

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 666

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 667

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 667

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 668

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 668

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 669

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 669

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 670

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 670

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 671

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 671

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 672  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 672  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 673  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 673  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 674  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 674  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 675  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 675

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 676

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 677

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 678

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 679

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 679

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 680

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 681

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 681

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 682

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 683

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 684

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 685

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 686

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 687

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 688

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 689

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 689

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 690

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 690

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 691

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 691

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 692

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 692

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 693

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 693

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 694  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 694  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 695  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 695  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 696  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 696  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 697  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 697

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 698

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 698

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 699

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 699

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 700

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 700

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 701

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 701

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 702

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 702

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 703

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 703

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 704

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 704

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 705

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 706

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 707

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 708

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 709

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 710

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 710

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 711

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 711

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 712

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 712

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 713

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 713

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 714

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 714

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 715

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 715

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 716

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 716

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 717

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 717

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 718

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 718

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 719

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 719

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 720

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 720

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 721

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 721

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 722

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 722

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 723

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 723

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 724

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 724

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 725

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 725

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 726

<211> 18

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 726

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 727

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 728

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 729

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 730

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 731

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 732

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 733

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 734

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 735

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 736

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 736

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 737

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 738  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 738  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 739  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 739  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 740  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 740  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 741  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 741

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 742

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 743

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 744

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 745

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 746

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 747

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 748

caagcagaca uuuaucuuuu u 21



<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 749

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 750

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 750

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 751

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 752

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 752

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 753

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 753

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 754

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 754

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 755

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 755

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 756

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 756  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 757  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 757  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 758  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 758  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 759  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 759  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 760  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 760  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 761  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 761  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 762  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 762  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 763  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 763

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 764

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 765

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 766

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 767

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 768

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 769

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 770

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 770

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 771

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 771

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 772

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 772

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 773

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 774

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 775

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 776

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 777

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 777

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 778

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 778

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 779

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 779

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 780

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 780

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 781

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 782  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 782  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 783  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 783  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 784  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 784  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 785  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 785

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 786

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 786

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 787

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 787

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 788

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 789

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 789

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 790

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 791

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 792

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 793

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 794

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 795

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 796

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 797

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 798

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 799

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 800

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 800

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 801

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 801

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 802

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 803

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 803

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 804  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 804  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 805  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 805  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 806  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 806  
 caagcagaca uuuaucuuuu u 21  
 <210> 807  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 807

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 808

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 808

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 809

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 809

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 810

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 810

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 811

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 811

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 812

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 812

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 813

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 813

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 814

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 814

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 815

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 815

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 816

caagcagaca uuuaucuuuu u

21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 817

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 818

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 819

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 819

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 820

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 820

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 821

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 821

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 822

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 822

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 823

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 823

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 824

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 824

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 825

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 825

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 826  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 826  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 827  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 827  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 828  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 828  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 829  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 829

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 830

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 830

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 831

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 831

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 832

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 832

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 833

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 833

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 834

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 834

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 835

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 835

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 836

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 836

cuagaccugu uuugcuuuug u 21



<210> 837

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 837

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 838

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 838

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 839

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 839

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 840

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 840

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 841

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 841

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 842

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 842

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 843

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 844

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 844

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 845

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 846

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 846

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 847

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 847

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 848  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 848  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 849  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 849  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 850  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 850  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 851  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 851

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 852

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 853

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 854

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 855

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 856

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 856

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 857

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 858

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 859

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 860

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 861

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 862

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 862

ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 863

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 863

ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 864

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 865

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 865

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 866

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 867

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 867

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 868

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 869

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 870

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 871

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 872

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 873  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 873  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 874  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 874  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 875  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 875  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 876  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 876

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 877

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 877

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 878

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 878

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 879

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 879

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 880

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 881

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 881

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 882

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 882

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 883

<211> 18

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 883

gaccuguuuu gcuuuugu

18

<210> 884

<211> 18

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 884

gaccuguuuu gcuuuugu

18

<210> 885

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 885

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 886

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 886

uagaccuguu uugcuuuugu

20

<210> 887

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 887

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 888

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 888

uagaccuguu uuugcuuuugu 20

<210> 889

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 889

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 890

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 890

uagaccuguu uuugcuuuugu 20

<210> 891

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 891

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 892

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 892

ucuagaccug uuuugcuuuu gu 22

<210> 893

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 893

uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 894

cuagaccugu uuugcuuuug u 21



<210> 895  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 895  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 896  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 896  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 897  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 897  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 898  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 898

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 899

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 899

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 900

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 901

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 901

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 902

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 903

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 903

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 904

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 904

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 905

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 906

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 907

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 908

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 909

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 910

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 910

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 911

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 911

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 912

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 912

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 913

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 913

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 914

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 914

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 915

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 915

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 916

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 916

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 917  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 917  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19  
 <210> 918  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 918  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19  
 <210> 919  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 919  
 agaccuguuu ugcuuuugu 19  
 <210> 920  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 920

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 921

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 921

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 922

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 923

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 923

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 924

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 924

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 925

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 925

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 926

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 927

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 928

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 928

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 929

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 929

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 930

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 930

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 931

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 931

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 932

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 932

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 933

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 933

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 934

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 935

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 935

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 936

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 937

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 937

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 938

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 939  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 939  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 940  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 940  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 941  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 941  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 942  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 942

cuagaccugu uuugctuuug u 21

<210> 943

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 943

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 944

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 944

cuagaccugu uuugcutuug u 21

<210> 945

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 945

cuagaccugu uuugcuutug u 21

<210> 946

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 946

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 947

cuagaccugu uuugcuutg u 21

<210> 948

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 948

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 949

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 949

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 950

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 950

cuagaccugu uuugcuuuug t

21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 951

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 952



<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 952

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 953

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 953

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 954

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 954

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 955  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 956  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 956  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 957  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 957  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 958  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 958  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 959  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 959

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 960

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 960

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 961

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 961

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 962

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 962

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 963

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 963  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 964  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 964  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 965  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 965  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 966  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 966  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 967  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 967  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 968  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 968  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 969  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 969  
cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
<210> 970  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 970

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 971

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 971

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 972

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 972

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 973

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 973

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 974

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 974

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 975

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 975

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 976

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 976

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 977

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 977

cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 978	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 978	
cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 979	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 979	
cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 980	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 980	
cuagaccugu uuugcuuuug u	21
<210> 981	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 981

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 982

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 982

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 983

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 983

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 984

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 985

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 986

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 987

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 988

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 988

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 989

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 989

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 990

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 990

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 991

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 992

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 993

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 994

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 995

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 995

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 996

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 996

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 997

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 998

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 998

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 999

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1000

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1001

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1001

cuagaccugu uuuguuuuug u

21

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1002

cuagaccugu uuucuuuuu

19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1003

cuagaccugu uuucuuuuu 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1004

cuagaccugu uuucuuuuu 19

<210> 1005

<211> 18

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1005

cuaaccuguu uuucuuuuu 18

<210> 1006

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1006

uccucguagu cgccguccuc guc 23

<210> 1007

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1007

ucuuggugag guaucccg cg 23

<210> 1008

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1008

ucgauguagu cgacaugggg caa 23

<210> 1009

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1009

aggagauaca ccuccaccag gc 23

<210> 1010

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1010

ucuguauagcu ggugucuagg aga 23



<210> 1011  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1011  
 agucggugac caugaccug ccc 23  
 <210> 1012  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1012  
 uggcaguuga gcacgcgag gcu 23  
 <210> 1013  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1013  
 uccgaauaaa cuccaggccu aug 23  
 <210> 1014  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1014

aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 1015

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1015

acagcaucau ggcugcaaug cca 23

<210> 1016

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1016

ugguccucag ggaaccaggc cuc 23

<210> 1017

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1017

acaccucac ccccaaaagc guu 23

<210> 1018

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1018

aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 1019

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1019

aucuugguga gguaucgccg gcg

23

<210> 1020

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1020

uccucgaugu agucgacaug ggg

23

<210> 1021

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1021

uaggagauac accuccacca ggc

23

<210> 1022

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1022

ucacucugua ugcugguguc uag 23

<210> 1023

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1023

aagucgguga ccaugacccu gcc 23

<210> 1024

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1024

uuggcaguug agcacgcgca ggc 23

<210> 1025

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1025

uuccgaauaa acuccaggcc uau 23

<210> 1026

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1026

uccacacagc ggccaaaguu ggu 23

<210> 1027

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1027

uggaucaguc ucugccucaa cuc 23

<210> 1028

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1028

accagguugg gggucaguac ccg 23

<210> 1029

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1029

agacaccuc acccccaaaa gcg 23

<210> 1030

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1030

acggauccuu ggcgcagcgg ugg 23

<210> 1031

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1031

aguccuccuc gauguagucg aca 23

<210> 1032

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1032

ucuaggagau acaccuccac cag 23

<210> 1033  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1033  
 uggucacucu guaugcuggu guc 23  
 <210> 1034  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1034  
 ucgaagucgg ugaccaugac ccu 23  
 <210> 1035  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1035  
 uucccuuggc aguugagcac gcg 23  
 <210> 1036  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1036

uuuccgaaua aacuccaggc cua 23

<210> 1037

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1037

agagguccac acagcggcca aag 23

<210> 1038

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1038

aguggaucag ucucugccuc aac 23

<210> 1039

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1039

uccugcaaaa cagcugccaa ccu 23

<210> 1040

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1040

uagacacccu ccccccaaa agc

23

<210> 1041

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1041

uccacggauc cuuggcgcag cgg

23

<210> 1042

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1042

ugcaggaucu uggugaggua ucc

23

<210> 1043

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1043

aggaguccuc cucgauguag ucg

23

<210> 1044

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1044

ugucuaggag auacaccucc acc

23

<210> 1045

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1045

uuucccgug gucacucugu aug

23

<210> 1046

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1046

ucucgaaguc ggugaccaug acc

23

<210> 1047

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1047

aacuccaggc cuaugagggg gcc 23

<210> 1048

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1048

uuuuccgaau aaacuccagg ccu 23

<210> 1049

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1049

aagaggucca cacagcggcc aaa 23

<210> 1050

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1050

aaguggauca gucucugccu caa 23

<210> 1051

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1051

aguccugcaa aacagcugcc aac 23

<210> 1052

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1052

uggcguagac acccucaccc cca 23

<210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1053

aagacaugca ggaucuuggu gag 23

<210> 1054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1054

agaggagucc uccucgaugu agu 23

<210> 1055  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1055  
 uggugucuag gagauacacc ucc 23  
 <210> 1056  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1056  
 auuucccggu ggucacucug uau 23  
 <210> 1057  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1057  
 uguggaagcg ggucccgucc ucc 23  
 <210> 1058  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1058

aaacuccagg ccuaugaggg ugc 23

<210> 1059

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1059

uggcuuuucc gaauaaacuc cag 23

<210> 1060

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1060

aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 1061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1061

agaaguggau cagucucugc cuc 23

<210> 1062

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1062

acaguccugc aaaacagcug cca

23

<210> 1063

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1063

auggcguaga cacccucacc ccc

23

<210> 1064

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1064

uccuucagca ccaccagua ggu

23

<210> 1065

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1065

uggaagacau gcaggaucuu ggu

23

<210> 1066  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1066  
 agacagagga guccuccug aug 23  
 <210> 1067  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1067  
 augcuggugu cuaggagaua cac 23  
 <210> 1068  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1068  
 ucgauuuucc gguggucacu cug 23  
 <210> 1069  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1069

ugucugugga agcgggucgc guc 23

<210> 1070

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1070

uaaacuccag gccuaugagg gug 23

<210> 1071

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1071

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc 23

<210> 1072

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1072

uggggcaaag agguccacac agc 23

<210> 1073

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1073

agagaagugg aucagucucu gcc 23

<210> 1074

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1074

aagcguugug ggcccggcag acc 23

<210> 1075

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1075

aauggcguag acaccucac ccc 23

<210> 1076

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1076

uggugaggua uccccggcgg gca 23

<210> 1077  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1077  
 aagacagagg aguccuccuc gau 23  
 <210> 1078  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1078  
 uaugcuggug ucuaggagau aca 23  
 <210> 1079  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1079  
 augacccugc ccucgauuuc ccg 23  
 <210> 1080  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1080

acuugcuggc cugucugugg aag 23

<210> 1081

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1081

auaaacucca ggccuaugag ggu 23

<210> 1082

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1082

ugaccagcac gaccccagcc cuc 23

<210> 1083

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1083

aggcaccaau gauguccucc ccu 23

<210> 1084

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1084

uuggcagaga aguggaucag ucu

23

<210> 1085

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1085

aaagcguugu gggcccggca gac

23

<210> 1086

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1086

uggcaauggc guagacaccc uca

23

<210> 1087

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1087

uuggugaggu aucccccggcg ggc

23

<210> 1088

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1088

auguagucga cauggggcaa cuu 23

<210> 1089

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1089

ugguauucau ccgcccggua ccg 23

<210> 1090

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1090

uguauugcugg ugucuaggag aua 23

<210> 1091

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1091

accaugaccc ugcccucgau uuc 23

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1092

aauaaacucc aggccuaga ggg 23

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1093

aaguugccgg cagcggugac cag 23

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1094

acacaaagca ggugcugcag ucg 23

<210> 1095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1095

aucuuuggca gagaagugga uca 23

<210> 1096

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1096

acccccaaaa gcguuguggg ccc 23

<210> 1097

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1097

accuggcaau ggcguagaca ccc 23

<210> 1098

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1098

ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23



<210> 1099  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1099  
 agcuggagau gagggccauc agc 23  
 <210> 1100  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1100  
 uaagaagagg cuuggcuca gag 23  
 <210> 1101  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1101  
 uggugcucaa ggaggacag uug 23  
 <210> 1102  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1102

agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 1103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1103

agaggacaga cccaaaagau aaa 23

<210> 1104

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1104

aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

<210> 1105

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1105

auaaaauaucu ucaaguuaca aaa 23

<210> 1106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1106

uuggcauaga gcagaguaaa ggu

23

<210> 1107

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1107

uuuccugguc uguguucucc uuc

23

<210> 1108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1108

aaacagagag gacagacca aaa

23

<210> 1109

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1109

uggagcugug uggacgcugc agu

23

<210> 1110

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1110

ugcuccugag gggccgggau ucc

23

<210> 1111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1111

uggcuagaug ccauccagaa agc

23

<210> 1112

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1112

aguaagaaga ggcugggcuu cag

23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1113

ugcuugcuug gguggggcug gug 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1114

aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1115

agagaggaca gacccaaaag aua 23

<210> 1116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1116

uaaaaaggca acagagagga cag 23

<210> 1117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1117

aauaaaauauc uucaaguuac aaa 23

<210> 1118

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1118

ucuggcrauag agcagaguua agg 23

<210> 1119

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1119

aauaaauguc ugcugcuug ggu 23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1120

ucaacagaga ggacagaccc aaa 23

<210> 1121  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1121  
 aguggacacg gguccccaug cug 23  
 <210> 1122  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1122  
 ucuggcuaga ugccauccag aaa 23  
 <210> 1123  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1123  
 aaguaagaag aggcugggcu uca 23  
 <210> 1124  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1124

ugucugcuug cuuggguggg gcu 23

<210> 1125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1125

aaagauaaau gucugcuugc uug 23

<210> 1126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1126

acagagagga cagacccaaa aga 23

<210> 1127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1127

aaagcaaac aggucuagaa aag 23

<210> 1128

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1128

aaagaaucuu gccuccuugg ugg

23

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1129

uuaguggagc gggugggcug aga

23

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1130

aaaaagauaa augucugcuu gu

23

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1131

ugcaacagag aggacagacc caa

23

<210> 1132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1132

ucagcacagg cggcuugugg gug 23

<210> 1133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1133

auuuuuaagc ucagccccag ccc 23

<210> 1134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1134

uagcacagcc uggcauagag cag 23

<210> 1135

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1135

uguuccccuu cccagccuca cug 23

<210> 1136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1136

augucugcuu gcuugggugg ggc 23

<210> 1137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1137

acccaaaaga uaaaugucug cuu 23

<210> 1138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1138

aacagagagg acagaccaa aag 23

<210> 1139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1139

aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

<210> 1140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1140

aauggaaga auccugccuc cuu 23

<210> 1141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1141

uugcugugug agcuuggcag gca 23

<210> 1142

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1142

ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 1143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1143

aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

<210> 1144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1144

uugggcugac cucguggccu cag 23

<210> 1145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1145

agggagcuuc cuggcaccuc cac 23

<210> 1146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1146

uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 1147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1147

ucuguguucc ccuucccagc cuc 23

<210> 1148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1148

aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1149

agacccaaaa gauaaauguc ugc 23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1150

aggcaacaga gaggacagac cca

23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1151

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1152

ucaugggaag aaucugccu ccu

23

<210> 1153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1153

uuuccugcug ugugagcuug gca

23

<210> 1154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1154

uccaaaagau aaaugucugc uug

23

<210> 1155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1155

aaauaaauau cuucaaguua caa

23

<210> 1156

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1156

acugguuggg cugaccucgu ggc

23

<210> 1157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1157

aauggugaaa ugccccacag uga 23

<210> 1158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1158

uccuggucug uguuccccuu ccc 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1159

aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1160

acagacccaa aagauaaaug ucu 23

<210> 1161

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1161

aaggcaacag agaggacaga ccc 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1162

uacaaaagca aaacaggucu aga 23

<210> 1163

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1163

ugcuagauc cauccagaaa gcu 23

<210> 1164

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1164

aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210> 1165  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1165  
 aagacccaaa agauaaaugu cug 23  
 <210> 1166  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1166  
 aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23  
 <210> 1167  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1167  
 aagcguggau gcuggccucc cug 23  
 <210> 1168  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1168

agaauccugc cuccuuggug gag 23

<210> 1169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1169

uuccugcugu gugagcuugg cag 23

<210> 1170

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1170

uuccuggucu guguucccu ucc 23

<210> 1171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1171

uaaaugucug cuugcuuggg ugg 23

<210> 1172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1172

aggacagacc caaaagauaa aug

23

<210> 1173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1173

aaaggcaaca gagaggacag acc

23

<210> 1174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1174

aaauaucuuc aaguacaaa agc

23

<210> 1175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1175

uuggcuagau gccauccaga aag

23

<210> 1176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1176

uuaagaagag gcuuggcuuc aga

23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1177

aaggacagac ccaaagaua aa

23

<210> 1178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1178

aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1179

auggcagcag gaagcgugga ugc 23

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1180

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1181

aguuccugcu gugugagcuu ggc 23

<210> 1182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1182

agcuuccugg ucuguguucc ccu 23

<210> 1183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1183

auaaaugucu gcuugcuugg gug 23

<210> 1184

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1184

aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210> 1185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1185

uaaaauaucuu caaguuacaa aag 23

<210> 1186

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1186

uucuggcuaug augccaacca gaa 23



<210> 1187  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1187  
 uuuccccuuc ccagccucac ugu 23  
 <210> 1188  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1188  
 aagaggacag acccaaaaga uaa 23  
 <210> 1189  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1189  
 ucgaaguacu cagcguaagu gau 23  
 <210> 1190  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1190

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1191

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1192

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1193

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1194

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1195

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1196

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1197

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1198
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1198
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1199
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1199
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1200
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1200
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1201
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1201

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1202

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1203

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1204

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1205

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1206

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1207

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1208

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1208

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

```

<210> 1209
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1209
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1210
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1210
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1211
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1211
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1212
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1212

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1213

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1214

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1215

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1216

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1216

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1217

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1218

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1219

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1220

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1220

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1221

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1221

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1222

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1223

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1224

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1224

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1225

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1225

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1226

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1226

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1227

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1227

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1228

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1228

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1229

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1229

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1230

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

```

<210> 1231
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1231
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1232
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1232
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1233
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1233
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1234
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

```

        oligonucleotide"
<400> 1234
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1235
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1235
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1236
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1236
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1237
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1237
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1238
<211> 23
<212> RNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1238

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1239

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1240

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1241

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1242
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1242
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23

<210> 1243
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1243
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23

<210> 1244
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1244
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23

<210> 1245
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```



oligonucleotide"

<400> 1245

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1246

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1247

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1248

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1249

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1250

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1251

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1252

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1253  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1253  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1254  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1254  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1255  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1255  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1256  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1256

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1257

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1257

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1258

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1259

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1260

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1261

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1262

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1263

acaaaagcaa aacaggucua g

21

```

<210> 1264
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1264
acaaaagcaa aacaggucua g                21
<210> 1265
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1265
acaaaagcaa aacaggucua g                21
<210> 1266
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1266
acaaaagcaa aacaggucua g                21
<210> 1267
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1267

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1268

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1269

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1270

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1271

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1272

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1272

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1273

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1274

acaaaagcaa aacaggucua g 21



<210> 1275  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1275  
 acaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 1276  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1276  
 acaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 1277  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1277  
 acaaaagcaa aacaggucau a 21  
 <210> 1278  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1278

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1279

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1280

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1281

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1282

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1283

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1283

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1284

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1285

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1286

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1287

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1288

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1289

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1289

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1290

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1291

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1292

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1293

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1294

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1295

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1296

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1297

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1298

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1299

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1300

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1301

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1302

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1303

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1304

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1304

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1305

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1306

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1307

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

```

<210> 1308
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1308
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23

<210> 1309
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1309
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23

<210> 1310
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1310
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23

<210> 1311
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1311

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1312

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1313

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1314

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1315

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1315

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1316

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1316

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1317

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1317

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1318

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1319  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1319  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1320  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1320  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1321  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1321  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1322  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1322

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1323

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1324

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1325

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1326

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1327

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1328

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1329

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1329

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

```

<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1330
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1331
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1331
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1332
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1332
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1333
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```



oligonucleotide"

<400> 1333

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1334

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1335

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1336

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1337

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1337

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1338

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1338

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1339

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1340

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1341  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1341  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1342  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1342  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1343  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1343  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1344  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1344

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1345

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1346

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1347

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1348

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1349

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1350

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1350

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1351

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

```

<210> 1352
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1352
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1353
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1353
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1354
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1354
aaaaagauaa augucugcuu gcu                23
<210> 1355
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1355

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1356

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1357

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1358

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1359

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1360

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1360

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1361

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1362

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1362

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23



<210> 1363  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1363  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1364  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1364  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1365  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1365  
 aaaaagauaa augucugcuu gcu 23  
 <210> 1366  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1366

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1367

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1368

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1369

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1370

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1370

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1371

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1372

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1373

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1373

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1374
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1374
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1375
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1375
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1376
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1376
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1377
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1377

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1378

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1379

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1380

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1381

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1382

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1383

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1384

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1385  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1385  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1386  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1386  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1387  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1387  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1388  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1388

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1389

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1389

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1390

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1391

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1392

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1392

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1393

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1394

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1395

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1395

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1396
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1396
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1397
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1397
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1398
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1398
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1399
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1399

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1400

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1401

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1402

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1403

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1404

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1405

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1406

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1406

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1407  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1407  
 acaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 1408  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1408  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1409  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1409  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1410  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1410

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1411

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1412

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1412

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1413

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1414

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1415

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1415

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1416

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1416

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1417

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1417

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1418
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1418
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1419
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1419
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1420
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1420
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1421
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```



oligonucleotide"

<400> 1421

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1422

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1422

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1423

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1423

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1424

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1424

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1425

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1426

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1426

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1427

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1427

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1428

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1428

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

```

<210> 1429
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1429
acaaaagcaa aacaggucua ga                22
<210> 1430
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1430
acaaaagcaa aacaggucua ga                22
<210> 1431
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1431
acaaaagcaa aacaggucua g                 21
<210> 1432
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1432

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1433

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1433

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 1434

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1434

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 1435

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1435

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1436

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1436

acaaaagcaa aacaggucua

20

<210> 1437

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1437

acaaaagcaa aacaggucua

20

<210> 1438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1438

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1439

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1440

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1441

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1442

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1443

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1444

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1445

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1446

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1447

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1448

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1449

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1450

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23



<210> 1451  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1451  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1452  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1452  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1453  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1453  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1454  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1454

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1455

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1456

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1457

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1458

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1459

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1460

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1461

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1462

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1463

aaaaagauaa augucugcuu gcu

23

<210> 1464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1464

aagcaaaaca ggucuagaaa agu

23

<210> 1465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1465

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1466

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1467

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1468

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1469

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1470

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1471

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1472

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1472

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1473  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1473  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1474  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1474  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1475  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1475  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1476  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1476

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1477

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1478

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1478

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1479

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1479

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1480

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1480

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1481

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1481

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1482

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1482

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1483

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1484

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1484

acaaaagcaa aacaggucua g

21

<210> 1485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1485

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1486

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1486

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1487

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1488

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1488

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1489

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1489

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1490

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1490

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1491

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1491

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1492

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1493

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1493

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1494

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1495  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1495  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1496  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1496  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1497  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1497  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1498  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1498

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1499

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1499

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1500

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1500

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1501

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1501

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1502

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1502

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1503

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1503

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1504

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1504

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1505

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1505

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1506

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1506

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1507

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1507

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1508

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1508

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1509

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1509

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1510

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1510

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1511

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1512

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1512

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1513

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1513

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1514

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1514

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1515

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1516

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1516

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1517  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1517  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1518  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1518  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1519  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1519  
 acaaaacaaa acagucuaaa 20  
 <210> 1520  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        oligonucleotide"
<400> 1520
acaaaagcaa aacaggucua gaa
23
<210> 1521
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1521
acaaaagcaa aacaggucua gaa
23
<210> 1522
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1522
acaaaagcaa aacaggucua gaa
23
<210> 1523
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1523
acaaaagcaa aacaggucua gaa
23
<210> 1524
<211> 23
<212> RNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1524

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1525

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1525

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1526

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1526

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1527

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1527

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1528
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1528
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1529
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1529
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1530
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1530
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1531
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1531

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1532

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1532

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1533

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1533

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1534

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1534

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1535

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1535

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1536

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1536

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1537

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1537

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1538

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23



<210> 1539  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1539  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1540  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1540  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1541  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1541  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1542  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1542

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1543

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1544

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1545

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1546

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1547

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1548

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1549

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1549

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

```

<210> 1550
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1550
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1551
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1551
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1552
acaaaagcaa aacaggucua gaa                23
<210> 1553
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1553

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1554

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1554

acaaaacaaa acaggucuag aa 22

<210> 1555

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1555

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1556

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1556

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1557

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1557

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1558

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1559

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1560

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1561  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1561  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1562  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1562  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1563  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1563  
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1564  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1564

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1565

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 1566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1566

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 1567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1567

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1568

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1568

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1569

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1570

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1571

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1572

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1573

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1574

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1575

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1576

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1577

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1577

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1578

cuagaccugu uuugcuuuug a 21

<210> 1579

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1579

guagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1580

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1580

gaagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1581

gaugaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1582

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1582

gaugaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1583  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1583  
 caucaccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1584  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1584  
 cuucuccugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1585  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1585  
 cuacugcugu uuugcuuuug u 21  
 <210> 1586  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1586

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1587

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1588

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1589

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1590

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1591

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1592

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1593

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1594

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1595

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1596

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1597

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1598

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1599

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1600

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1601

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1602

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1602

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1603

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1604

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1605  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1605  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1606  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1606  
 ucaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1607  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1607  
 acaaaagcaa aacaggucua cuu 23  
 <210> 1608  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1608

acaaaagcaa aacaggucuu cuu 23

<210> 1609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1609

acaaaagcaa aacaggucuu cuu 23

<210> 1610

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1610

acaaaagcaa aacaggucuu caa 23

<210> 1611

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1611

acaaaagcaa aacaggugau gaa 23

<210> 1612

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1612

acaaaagcaa aacaggagaa gaa

23

<210> 1613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1613

acaaaagcaa aacagcagua gaa

23

<210> 1614

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1614

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1615

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1616

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1616

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1617

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1617

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1618

acaaaagcaa aacaggucua gaa

23

<210> 1619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1619

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1620

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1621

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1622

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1623

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1624

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1625

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1626

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23



<210> 1627  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1627  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1628  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1628  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1629  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1629  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1630  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1630

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1631

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1631

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1632

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1633

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1634

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1635

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1636

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1637

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1638

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1639

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1640

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1640

agaccuguuu ugcuuuugu

19

<210> 1641

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1641

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 1642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1642

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1643

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1644

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1645

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1646

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1647

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1648

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1649  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1649  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23  
 <210> 1650  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1650  
 acaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 1651  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1651  
 acaaaagcaa aacaggucua g 21  
 <210> 1652  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1652

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1653

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1653

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1654

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1655

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1656

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1656

cuagaccugu uuugcuuuug u

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

cuagaccugu tuugcuuuug u

21

<210> 1658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1658

cuagaccugu uuugcuuuug u

21

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1659

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1660

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1661

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1661

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1662

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1663  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1664  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1664  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1665  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1665  
 cuagaccugu tuugcuuuu gu 21

<210> 1666  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1666  
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23