



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0086621  
(43) 공개일자 2021년07월08일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)<br/>A61K 48/00 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)<br/>A61P 13/00 (2006.01) C12N 15/90 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C12N 15/1137 (2013.01)<br/>A61K 31/7088 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7012025<br/>(22) 출원일자(국제) 2019년09월27일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2021년04월22일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/053423<br/>(87) 국제공개번호 WO 2020/069296<br/>국제공개일자 2020년04월02일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/738,956 2018년09월28일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>인텔리아 테라퓨틱스, 인크.<br/>미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 스위트 130 이리 스트리트 40</p> <p>(72) 발명자<br/>다이택, 재커리 윌리엄<br/>미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40<br/>오다테, 쇼부<br/>미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 216 항

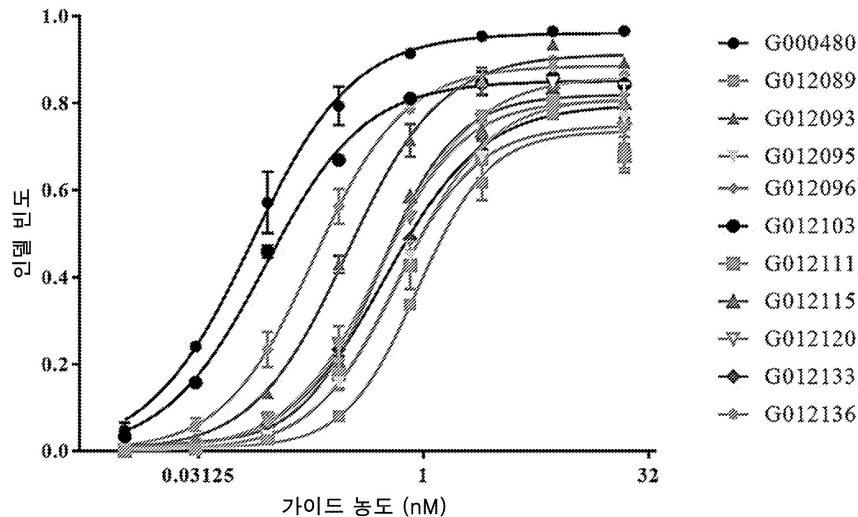
(54) 발명의 명칭 락테이트 데히드로게나제 (LDHA) 유전자 편집을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

LDHA 유전자 내에 편집, 예를 들어, 이중-가닥 파괴를 도입하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 고수산노증을 가진 대상체를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

대표도

1차 인간 간세포에서의 LDHA LNP



(52) CPC특허분류

*A61K 48/0033* (2013.01)  
*A61K 9/5123* (2013.01)  
*A61P 13/00* (2018.01)  
*C12N 15/102* (2013.01)  
*C12N 15/90* (2013.01)  
*C12N 9/22* (2013.01)  
*C12Y 101/01027* (2013.01)  
*C12N 2310/122* (2013.01)  
*C12N 2310/20* (2017.05)

(72) 발명자

**휘브너, 아네트**

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40

**스리달, 스리자니**

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40

**머레이, 브래들리 앤드류**

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40

**스트랩스, 월터**

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 이리 스트리트 40

(30) 우선권주장

62/834,334 2019년04월15일 미국(US)  
62/841,740 2019년05월01일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

*LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 또는 단일-가닥 파괴 (SSB)를 유도하는 방법으로서, 조성물을 세포에 전달하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는

ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는

iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는

iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 2

*LDHA* 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 조성물을 세포에 전달하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는

ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는

iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는

iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 3

고수산뇨증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 조성물을 투여하여 고수산뇨증을 치료 또는 예방하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

- i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 4

고수산뇨증으로 야기된 말기 신장 질환 (ESRD)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 고수산뇨증으로 야기된 (ESRD)를 치료 또는 예방하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

- i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 5

옥살산칼슘 생성 및 침착, 원발성 고수산뇨증, 옥살산증, 혈뇨 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하고, 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 옥살산칼슘 생성 및 침착, 원발성 고수산뇨증, 옥살산증, 혈뇨 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하고, 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

- i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
  - ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오타이드; 또는
  - iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
  - iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 6

혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키는 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

- i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
  - ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오타이드; 또는
  - iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
  - iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
  - vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 7

대상체의 소변에서 옥살레이트를 감소시키는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 다음을 포함하는, 대상체의 소변에서 옥살레이트를 감소시키는 방법:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

- i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오타이드; 또는
- iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의

하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산이 투여되는, 방법.

#### 청구항 9

다음을 포함하는 조성물:

a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:

i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는

ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는

iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는

iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 어느 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.

#### 청구항 10

다음을 포함하는 짧은-단일 가이드 RNA (짧은-sgRNA)를 포함하는 조성물:

i. 다음을 포함하는 가이드 서열:

1. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나; 또는

2. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는

3. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일; 또는

4. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나; 또는

5. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나; 또는

6. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나; 또는

7. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나; 및

ii. 헤어핀 영역을 포함하는 sgRNA의 보존된 부분으로서, 여기서, 상기 헤어핀 영역은 적어도 5 내지 10개의 뉴클레오티드가 결합되어 있고 임의로 상기 짧은-sgRNA는 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형 중 하나 이상을 포함하는, 보존된 부분.

**청구항 11**

청구항 10에 있어서, 서열번호 202의 서열을 포함하는, 조성물.

**청구항 12**

청구항 10 또는 11에 있어서, 5' 단부 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 13**

청구항 10 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 단부 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 14**

청구항 10 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 15**

청구항 10 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 꼬리 (tail)를 포함하는, 조성물.

**청구항 16**

청구항 15에 있어서, 상기 3' 꼬리는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오티드를 포함하는, 조성물.

**청구항 17**

청구항 15에 있어서, 상기 3' 꼬리는 약 1 내지 2개, 1 내지 3개, 1 내지 4개, 1 내지 5개, 1 내지 7개, 1 내지 10개, 적어도 1 내지 2개, 적어도 1 내지 3개, 적어도 1 내지 4개, 적어도 1 내지 5개, 적어도 1 내지 7개, 또는 적어도 1 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함하는, 조성물.

**청구항 18**

청구항 10 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 꼬리를 포함하지 않는, 조성물.

**청구항 19**

청구항 10 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 20**

청구항 10 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 3' 단부 변형, 및 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 21**

청구항 10 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 3' 단부 변형, 상기 헤어핀 영역에서의 변형, 및 5' 단부 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 22**

청구항 10 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 5' 단부 변형, 및 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.

**청구항 23**

청구항 10 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤어핀 영역은 적어도 5개의 연속 뉴클레오티드가 결합된 것인, 조성물.

**청구항 24**

청구항 10 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 5 내지 10개의 결합된 뉴클레오티드는

- a. 헤어핀 1 내에 있거나;
- b. 헤어핀 1 내에 있고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이의 "N"이거나;
- c. 헤어핀 1 내에 있고 헤어핀 1의 3' 바로 인접한 2개의 뉴클레오티드이거나;
- d. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하거나;
- e. 헤어핀 2 내에 있거나;
- f. 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하거나;
- g. 헤어핀 1 및 헤어핀 2 내에 있거나;
- h. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;
- i. 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;
- j. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하고 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하거나;
- k. 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 임의로 포함하는 헤어핀 1 또는 헤어핀 2 내에 있거나;
- l. 연속적이거나;
- m. 연속적이며 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;
- n. 연속적이며 헤어핀 1의 적어도 일부 및 헤어핀 2의 일부에 걸쳐 있거나;
- o. 연속적이며 헤어핀 1의 적어도 일부와 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이의 "N"에 걸쳐 있거나;
- p. 연속적이며 헤어핀 1의 적어도 일부 및 헤어핀 1의 3' 바로 인접한 2개의 뉴클레오티드에 걸쳐 있거나;
- q. 5 내지 10개의 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- r. 6 내지 10개의 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- s. 5 내지 10개의 연속 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- t. 6 내지 10개의 연속 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- u. 서열번호 400의 뉴클레오티드 54 내지 58로 이루어진, 조성물.

**청구항 25**

청구항 10 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 넥서스 영역을 포함하는 sgRNA의 보존된 부분을 포함하며, 상기 넥서스 영역은 적어도 하나의 뉴클레오티드가 결합되어 있는, 조성물.

**청구항 26**

청구항 25에 있어서, 상기 넥서스 영역에 결합된 뉴클레오티드는 다음 중 임의의 하나 이상을 포함하는, 조성물:

- a. 상기 넥서스 영역에서 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오티드;
- b. 상기 넥서스 영역에서 적어도 또는 정확히 1 내지 2개의 뉴클레오티드, 1 내지 3개의 뉴클레오티드, 1 내지 4개의 뉴클레오티드, 1 내지 5개의 뉴클레오티드, 1 내지 6개의 뉴클레오티드, 1 내지 10개의 뉴클레오티드, 또는 1 내지 15개의 뉴클레오티드; 및
- c. 상기 넥서스 영역에서 각각의 뉴클레오티드.

**청구항 27**

변형된 단일 가이드 RNA (sgRNA)를 포함하는 조성물으로서,

다음 a를 포함하고 다음 b를 추가로 포함하는, 조성물:

a. 다음을 포함하는 가이드 서열:

1. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나; 또는
2. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
3. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일; 또는
4. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나; 또는
5. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나; 또는
6. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나; 또는
7. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나; 그리고

b. 다음으로부터 선택된 하나 이상의 변형:

1. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
2. 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
3. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위 및 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
4. i) 2개 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;  
ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
5. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위는 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 8에 또는 그 뒤에 있는, YA 변형;  
ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및 임의로;  
iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
6. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위는 상기 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드의 13개의 뉴클레오티드 내에 있는, YA 변형;  
ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
7. i) 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형;  
ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
8. i) 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위의 변형은 상기 가이드 영역 YA 부위의 5'에 위치한 적어도 하나의 뉴클레오티드가 포함하지 않는 변형을 포함하는, YA 변형;  
ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는

9. i) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
 ii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8에서 YA 변형; 또는
10. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 YA 부위는 5' 말단으로부터 뉴클레오티드 8에 또는 그 뒤에 있는, YA 변형;  
 ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
 iii) H1-1 및 H2-1 중 하나 이상에서의 변형; 또는
11. i) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형;  
 ii) 보존된 영역 YA 부위 1, 5, 6, 7, 8, 및 9 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및  
 iii) H1-1 및 H2-1 중 하나 이상에서의 변형; 또는
12. i) 5' 말단으로부터 뉴클레오티드 6에 또는 그 뒤에 위치한 하나 이상의 뉴클레오티드에서 YA 변형과 같은 변형;  
 ii) 하나 이상의 가이드 서열 YA 부위에서의 YA 변형;  
 iii) B3, B4, 및 B5 중 하나 이상에서의 변형으로서, 여기서, B6은 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나 2'-OMe 이외의 변형을 포함하는, 변형;  
 iv) LS10에서의 변형으로서, 여기서, LS10은 2'-플루오로 이외의 변형을 포함하는, 변형; 및/또는  
 v) N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, 또는 N11에서의 변형; 및
- 여기서, 다음 중 적어도 하나는 참이다:
- a. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;  
 b. 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;  
 c. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위 및 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;  
 d. 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 8 내지 11, 13, 14, 17, 또는 18 중 적어도 하나는 2'-플루오로 변형을 포함하지 않거나;  
 e. 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 6 내지 10 중 적어도 하나는 포스포로티오에이트 연결을 포함하지 않거나;  
 f. B2, B3, B4, 또는 B5 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;  
 g. LS1, LS8, 또는 LS10 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;  
 h. N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16, 또는 N17 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;  
 i. H1-1은 변형을 포함하거나;  
 j. H2-1은 변형을 포함하거나;  
 k. H1-2, H1-3, H1-4, H1-5, H1-6, H1-7, H1-8, H1-9, H1-10, H2-1, H2-2, H2-3, H2-4, H2-5, H2-6, H2-7, H2-8, H2-9, H2-10, H2-11, H2-12, H2-13, H2-14, 또는 H2-15 중 적어도 하나는 포스포로티오에이트 연결을 포함하지 않는다.

#### 청구항 28

청구항 27에 있어서, 서열번호 450을 포함하는, 조성물.

#### 청구항 29

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 세포 또는 대상체에서 *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 또는 단일-가닥 파괴 (SSB)를 유도하는데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 30**

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 세포 또는 대상체에서 *LDHA* 유전자의 발현을 감소시키는데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 31**

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 고수산뇨증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 32**

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 농도를 증가시키는 데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 33**

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 소변 옥살레이트 농도를 감소시키는 데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 34**

청구항 9 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 옥살레이트 생성, 기관에서의 옥살산칼슘 침착, 원발성 고수산뇨증, 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증, 혈뇨, 말기 신장 질환 (ESRD)을 치료 또는 예방 및/또는 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 데 사용하기 위한, 조성물.

**청구항 35**

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 방법:

- a. 세포 또는 대상체에서 상기 *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 유도;
- b. 세포 또는 대상체에서 상기 *LDHA* 유전자의 발현 감소;
- c. 대상체에서 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- d. 대상체에서 원발성 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- e. 대상체에서 PH1, PH2, 및/또는 PH3 치료 또는 예방;
- f. 대상체에서 장성 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- g. 대상체에서 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- h. 대상체에서 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 농도 증가;
- i. 대상체에서 소변 옥살레이트 농도 감소;
- j. 옥살레이트 생성 감소;
- k. 기관에서의 옥살산칼슘 침착 감소;
- l. 고수산뇨증 감소;
- m. 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증 치료 또는 예방;
- n. 혈뇨 치료 또는 예방;
- o. 말기 신장 질환 (ESRD) 예방; 및/또는
- p. 콩팥 또는 간 이식의 필요성 지연 또는 개선.

**청구항 36**

청구항 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 수

준을 증가시키는, 방법 또는 조성물.

**청구항 37**

청구항 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 *LDHA* 유전자의 편집을 초래하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 38**

청구항 37에 있어서, 상기 편집이 편집된 집단의 백분율 (퍼센트 편집)로서 계산되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 39**

청구항 38에 있어서, 상기 퍼센트 편집은 상기 집단의 30%와 99% 사이인, 방법 또는 조성물.

**청구항 40**

청구항 38에 있어서, 상기 퍼센트 편집은 상기 집단의 30%와 35% 사이, 35%와 40% 사이, 40%와 45% 사이, 45%와 50% 사이, 50%와 55% 사이, 55%와 60% 사이, 60%와 65% 사이, 65%와 70% 사이, 70%와 75% 사이, 75%와 80% 사이, 80%와 85% 사이, 85%와 90% 사이, 90%와 95% 사이, 또는 95%와 99% 사이인, 방법 또는 조성물.

**청구항 41**

청구항 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 소변 옥살레이트 농도를 감소시키는, 방법 또는 조성물.

**청구항 42**

청구항 41에 있어서, 소변 옥살레이트의 감소는 콩팥, 간, 방광, 심장, 피부 또는 눈에서 콩팥 결석 및/또는 옥살산칼슘 침착을 감소시키는, 방법 또는 조성물.

**청구항 43**

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 다음으로부터 선택되는, 방법 또는 조성물:

- a. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192;
- b. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80;
- c. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48;
- d. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184; 및
- e. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123.

**청구항 44**

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 다음을 포함하는 sgRNA를 포함하는, 방법 또는 조성물:

- a. 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나; 또는
- b. 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081 중 임의의 하나; 또는
- c. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80으로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- c. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48로부터 선택된 가이드 서열;
- d. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109,

123, 133, 149, 153, 156, 및 184로부터 선택된 가이드 서열; 및

e. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123으로부터 선택된 가이드 서열.

**청구항 45**

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 1 내지 8 중 임의의 하나에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 46**

청구항 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 1 또는 2에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 47**

청구항 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 3에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 48**

청구항 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 4에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 49**

청구항 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 5 또는 6에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 50**

청구항 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 7 또는 8에 있는, 방법 또는 조성물.

**청구항 51**

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 *LDHA*의 양성 가닥의 표적 서열에 상보적인, 방법 또는 조성물.

**청구항 52**

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 *LDHA*의 음성 가닥의 표적 서열에 상보적인, 방법 또는 조성물.

**청구항 53**

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 가이드 서열은 상기 *LDHA* 유전자의 양성 가닥에서 제1 표적 서열에 상보적이고, 상기 조성물은 상기 *LDHA* 유전자의 음성 가닥에서 제2 표적 서열에 상보적인 제2 가이드 서열을 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 54**

청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192 중 임의의 하나로부터 선택된 가이드 서열을 포함하고, 서열번호 200의 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 서열번호 200의 뉴클레오티드는 이의 3' 단부에서 상기 가이드 서열을 따르는, 방법 또는 조성물.

**청구항 55**

청구항 1 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192 중 임의의 하나로부터 선택된 가이드 서열을 포함하고, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 또는 서열번호 400 내지 450 중 임의의 하나의 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서, 서열번호 201의 뉴클레오티드는 이의 3' 단부에서 상기 가이드 서열을 따르는, 방법 또는 조성물.

**청구항 56**

청구항 1 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 단일 가이드 (sgRNA)인, 방법 또는 조성물.

**청구항 57**

청구항 56에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 58**

청구항 56에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나, 또는 이의 변형된 버전을 포함하고, 임의로 상기 변형된 버전은 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 59**

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 300의 패턴에 따라 변형되고, 상기 N은 집합적으로 표 1의 가이드 서열 (서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192) 중 임의의 하나인, 방법 또는 조성물.

**청구항 60**

청구항 59에 있어서, 서열번호 300에서 각각의 N은 임의의 천연 또는 비천연 뉴클레오티드이고, 여기서, 상기 N은 가이드 서열을 형성하고, 상기 가이드 서열은 Cas9를 *LDHA* 유전자에 표적화하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 61**

청구항 1 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 가이드 서열 중 임의의 하나 및 서열번호 201, 서열번호 202, 또는 서열번호 203의 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 62**

청구항 56 내지 61 중 어느 한 항에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 63**

청구항 62에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 1081, 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 64**

청구항 1 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 65**

청구항 64에 있어서, 상기 적어도 하나의 변형은 2'-O-메틸(2'-O-Me) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 66**

청구항 64 또는 65에 있어서, 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트 (PS) 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 67**

청구항 64 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, 2'-플루오로 (2'-F) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는

조성물.

**청구항 68**

청구항 64 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 5' 단부에서 처음 5개의 뉴클레오티드 중 하나 이상에서 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 69**

청구항 64 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 3' 단부에서 마지막 5개의 뉴클레오티드 중 하나 이상에서 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 70**

청구항 64 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 처음 4개의 뉴클레오티드 사이에 PS 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 71**

청구항 64 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 마지막 4개의 뉴클레오티드 사이에 PS 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 72**

청구항 64 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 5' 단부에서 처음 3개의 뉴클레오티드에서 2'-O-Me 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 73**

청구항 64 내지 72 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA의 3' 단부에서 마지막 3개의 뉴클레오티드에서 2'-O-Me 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 74**

청구항 64 내지 73 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 300의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 75**

청구항 1 내지 74 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 76**

청구항 1 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 지질 나노입자 (LNP)와 회합되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 77**

청구항 76에 있어서, 상기 LNP는 양이온성 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 78**

청구항 77에 있어서, 상기 양이온성 지질은 3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노에이트로도 불리는 (9Z,12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9,12-디에노에이트인, 방법 또는 조성물.

**청구항 79**

청구항 76 내지 78 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LNP는 중성 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 80**

청구항 79에 있어서, 상기 중성 지질은 DSPC인, 방법 또는 조성물.

**청구항 81**

청구항 76 내지 80 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LNP는 헬퍼 (helper) 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 82**

청구항 81에 있어서, 상기 헬퍼 지질은 콜레스테롤인, 방법 또는 조성물.

**청구항 83**

청구항 76 내지 82 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LNP는 스텔스 (stealth) 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 84**

청구항 83에 있어서, 상기 스텔스 지질은 PEG2k-DMG인, 방법 또는 조성물.

**청구항 85**

청구항 1 내지 84 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 86**

청구항 1 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 암호화하는 mRNA를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 87**

청구항 85 또는 86에 있어서, 상기 RNA-가이드된 DNA 결합체는 Cas9인, 방법 또는 조성물.

**청구항 88**

청구항 1 내지 87 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 제형이고, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 89**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 1인, 방법 또는 조성물.

**청구항 90**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 2인, 방법 또는 조성물.

**청구항 91**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 3인, 방법 또는 조성물.

**청구항 92**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 4인, 방법 또는 조성물.

**청구항 93**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호

5인, 방법 또는 조성물.

**청구항 94**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 6인, 방법 또는 조성물.

**청구항 95**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 7인, 방법 또는 조성물.

**청구항 96**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 8인, 방법 또는 조성물.

**청구항 97**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 9인, 방법 또는 조성물.

**청구항 98**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 10인, 방법 또는 조성물.

**청구항 99**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 11인, 방법 또는 조성물.

**청구항 100**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 12인, 방법 또는 조성물.

**청구항 101**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 13인, 방법 또는 조성물.

**청구항 102**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 14인, 방법 또는 조성물.

**청구항 103**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 15인, 방법 또는 조성물.

**청구항 104**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 16인, 방법 또는 조성물.

**청구항 105**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 17인, 방법 또는 조성물.

**청구항 106**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 18인, 방법 또는 조성물.

**청구항 107**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 19인, 방법 또는 조성물.

**청구항 108**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 20인, 방법 또는 조성물.

**청구항 109**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 21인, 방법 또는 조성물.

**청구항 110**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 22인, 방법 또는 조성물.

**청구항 111**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 23인, 방법 또는 조성물.

**청구항 112**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 24인, 방법 또는 조성물.

**청구항 113**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 25인, 방법 또는 조성물.

**청구항 114**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 26인, 방법 또는 조성물.

**청구항 115**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 27인, 방법 또는 조성물.

**청구항 116**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 28인, 방법 또는 조성물.

**청구항 117**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 29인, 방법 또는 조성물.

**청구항 118**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 30인, 방법 또는 조성물.

**청구항 119**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 31인, 방법 또는 조성물.

**청구항 120**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 32인, 방법 또는 조성물.

**청구항 121**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 33인, 방법 또는 조성물.

**청구항 122**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 34인, 방법 또는 조성물.

**청구항 123**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 35인, 방법 또는 조성물.

**청구항 124**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 36인, 방법 또는 조성물.

**청구항 125**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 37인, 방법 또는 조성물.

**청구항 126**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 38인, 방법 또는 조성물.

**청구항 127**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 39인, 방법 또는 조성물.

**청구항 128**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 40인, 방법 또는 조성물.

**청구항 129**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 41인, 방법 또는 조성물.

**청구항 130**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호

42인, 방법 또는 조성물.

**청구항 131**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 43인, 방법 또는 조성물.

**청구항 132**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 44인, 방법 또는 조성물.

**청구항 133**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 45인, 방법 또는 조성물.

**청구항 134**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 46인, 방법 또는 조성물.

**청구항 135**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 47인, 방법 또는 조성물.

**청구항 136**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 48인, 방법 또는 조성물.

**청구항 137**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 49인, 방법 또는 조성물.

**청구항 138**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 50인, 방법 또는 조성물.

**청구항 139**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 51인, 방법 또는 조성물.

**청구항 140**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 52인, 방법 또는 조성물.

**청구항 141**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 53인, 방법 또는 조성물.

**청구항 142**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 54인, 방법 또는 조성물.

**청구항 143**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 55인, 방법 또는 조성물.

**청구항 144**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 56인, 방법 또는 조성물.

**청구항 145**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 57인, 방법 또는 조성물.

**청구항 146**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 58인, 방법 또는 조성물.

**청구항 147**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 59인, 방법 또는 조성물.

**청구항 148**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 60인, 방법 또는 조성물.

**청구항 149**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 61인, 방법 또는 조성물.

**청구항 150**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 62인, 방법 또는 조성물.

**청구항 151**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 63인, 방법 또는 조성물.

**청구항 152**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 64인, 방법 또는 조성물.

**청구항 153**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 65인, 방법 또는 조성물.

**청구항 154**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 66인, 방법 또는 조성물.

**청구항 155**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 67인, 방법 또는 조성물.

**청구항 156**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 68인, 방법 또는 조성물.

**청구항 157**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 69인, 방법 또는 조성물.

**청구항 158**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 70인, 방법 또는 조성물.

**청구항 159**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 71인, 방법 또는 조성물.

**청구항 160**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 72인, 방법 또는 조성물.

**청구항 161**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 73인, 방법 또는 조성물.

**청구항 162**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 74인, 방법 또는 조성물.

**청구항 163**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 75인, 방법 또는 조성물.

**청구항 164**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 76인, 방법 또는 조성물.

**청구항 165**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 77인, 방법 또는 조성물.

**청구항 166**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 78인, 방법 또는 조성물.

**청구항 167**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호

79인, 방법 또는 조성물.

**청구항 168**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 80인, 방법 또는 조성물.

**청구항 169**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 81인, 방법 또는 조성물.

**청구항 170**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 82인, 방법 또는 조성물.

**청구항 171**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 83인, 방법 또는 조성물.

**청구항 172**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 84인, 방법 또는 조성물.

**청구항 173**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 103인, 방법 또는 조성물.

**청구항 174**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 109인, 방법 또는 조성물.

**청구항 175**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 123인, 방법 또는 조성물.

**청구항 176**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 133인, 방법 또는 조성물.

**청구항 177**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 149인, 방법 또는 조성물.

**청구항 178**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 156인, 방법 또는 조성물.

**청구항 179**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 166인, 방법 또는 조성물.

**청구항 180**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 2, 9, 13, 16, 22, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 40, 44, 45, 53, 55, 57, 60, 61-63, 65, 67, 69, 70, 71, 73, 76, 78, 79, 80, 82-84, 103, 109, 123, 133, 149, 156, 및 166 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 181**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 100 내지 102, 104 내지 108, 110 내지 122, 124 내지 132, 134 내지 148, 150 내지 155, 157 내지 165, 및 167 내지 192 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 182**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 183**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 184**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 86 내지 90 중 임의의 하나를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 185**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 89를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 186**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1001 또는 2001을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 187**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1005 또는 2005를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 188**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1007 또는 2007을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 189**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1008 또는 2008을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 190**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1014 또는 2014를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 191**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1023 또는 2023을 포함하는 sgRNA인,

방법 또는 조성물.

**청구항 192**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1027 또는 2027을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 193**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1032 또는 2032를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 194**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1045 또는 2045를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 195**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1048 또는 2048을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 196**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1063 또는 2063을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 197**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1067 또는 2067을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 198**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1069 또는 2069를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 199**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1071 또는 2071을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 200**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1074 또는 2074를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 201**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1076 또는 2076을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 202**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1077 또는 2077을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 203**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1078 또는 2078을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 204**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1079 또는 2079를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 205**

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1081 또는 2081을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.

**청구항 206**

청구항 1 내지 205 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 단일 용량으로 투여되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 207**

청구항 1 내지 206 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 1회 투여되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 208**

청구항 206 또는 207에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는

- a. DSB를 유도하고/하거나;
- b. LDHA 유전자의 발현을 감소시키고/시키거나;
- c. 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- d. 고수산뇨증으로 야기된 ESRD의 치료 또는 예방하고/하거나;
- e. 옥살산칼슘 생성 및 침착을 치료 또는 예방하고/하거나;
- f. 원발성 고수산뇨증 (PH1, PH2, 및 PH3을 포함)을 치료 또는 예방하고/하거나;
- g. 옥살산증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- h. 혈뇨를 치료 및 예방하고/하거나;
- i. 장성 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- j. 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- k. 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하고/하거나;
- l. 혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키고/시키거나;
- m. 소변에서 옥살레이트를 감소시키는, 방법 또는 조성물.

**청구항 209**

청구항 208에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주 동안 a) 내지 m) 중 임의의 하나 이상을 달성하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 210**

청구항 208에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는 지속 효과를 달성하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 211**

청구항 1 내지 208 중 어느 한 항에 있어서, 지속 효과를 달성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 212**

청구항 210 또는 211에 있어서, 상기 지속 효과는 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 또는 적어도 5년 지속되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 213**

청구항 1 내지 212 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 치료적으로 관련된 소변 내 옥살레이트의 감소를 초래하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 214**

청구항 1 내지 213 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 치료 범위 내의 소변 옥살레이트 수준을 초래하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 215**

청구항 1 내지 214 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 정상 범위의 100, 120, 또는 150% 내의 옥살레이트 수준을 초래하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 216**

고수산뇨증을 가진 인간 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 청구항 9 내지 215 중 어느 한 항의 조성물 또는 제형의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2018년 9월 28일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/738,956호, 2019년 4월 15일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/834,334호, 및 2019년 5월 1일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/841,740호의 우선권의 이득을 주장하고, 이들 각각의 내용은 모든 목적을 위해 그 전문을 참조로 포함한다.

[0002] 콩팥에 의해 노폐물로서 소변에서 일반적으로 제거되는 옥살레이트는 고수산뇨증을 가진 대상체에서 상승된다. 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 원발성 고수산뇨증, 옥살산증, 장성 고수산뇨증, 및 고수산뇨증을 포함한 여러 유형의 고수산뇨증이 있다. 과도한 옥살레이트는 칼슘과 결합하여 콩팥과 다른 기관에서 옥살산칼슘을 형성할 수 있다. 옥살산칼슘의 침착은 옥살산칼슘의 광범위한 침착 (신석회화증) 또는 콩팥 및 방광 결석 형성 (요로 결석)을 생성하여 콩팥 손상을 유발할 수 있다. 고수산뇨증의 일반적인 콩팥 합병증은 소변에서의 혈액 (혈뇨), 요로 감염, 콩팥 손상, 및 말기 신장 질환 (ESRD)을 포함한다. 시간 경과에 따라, 고수산뇨증을 가진 환자의 콩팥은 기능이 저하되기 시작하고, 옥살레이트의 수준은 혈액에서 상승할 수 있다. 전신을 통한 조직에서의 옥살레이트의 침착, 예를 들어, 전신성 옥살산증은 높은 혈액 수준의 옥살레이트로 인해 발생할 수 있고 적어도 뼈, 심장, 피부 및 눈에서 합병증을 유발할 수 있다. 콩팥 부전은 어린이를 포함한 임의의 연령에서, 특히 고수산뇨증을 가진 대상체에서 발생할 수 있다. 유일한 치료 옵션으로서 신장 투석 또는 이중 콩팥/간 기관 이식.

**배경 기술**

[0003] 원발성 고수산뇨증 (PH)은 유아부터 노인까지 모든 연령의 대상체에게 영향을 미치는 희귀 유전 장애이다. PH는 세 가지 별개의 단백질의 발현을 변경하는 유전적 결함을 포함하는 세 가지 하위유형을 포함한다. PH1은 알라닌-글리옥실레이트 아미노트랜스퍼라제, 또는 AGT/AGT1을 포함한다. PH2는 글리옥실레이트/하이드록시피루베이트 리덕타제, 또는 GR/HPR을 포함하고, PH3은 4-하이드록시-2-옥소글루타레이트 알돌라제, 또는 HOGA를 포함한다. PH1에서, 돌연변이는 AGXT 유전자에 의해 암호화되는 효소 알라닌 글리옥실레이트 아미노트랜스퍼라제 (AGT 또는 AGT1)에서 발견된다. 일반적으로, AGT는 간 피옥시좀에서 글리옥실레이트를 글리신으로 전환시킨다. PH1을 가진 환자에서, 돌연변이 AGT는 글리옥실레이트를 분해할 수 없고, 글리옥실레이트와 이의 대사산물 옥살레이트의 수준이 증가한다. 인간은 옥살레이트를 산화시킬 수 없고, PH1을 가진 대상체에서 높은 수준의 옥살레이트는 고수산뇨증 야기한다

[0004] 대상체가 고수산뇨증을 앓고 있는지를 결정하기 위해, 24시간 소변을 수집할 수 있고, 옥살레이트, 글리콜레이트 및 기타 유기산 수준을 측정한다. 유전자 검사 또는 간 생검은 유전적 형태의 고수산뇨증의 확실한 진단을 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 (Cochat P et al., (2012) Nephrol Dial Transplant 5:1729-36)을 참조한다. 정상적인 건강한 대상체에서, 24시간 소변 옥살레이트 및 글리콜레이트 수준은 45 mg/일 미만이지만, 고수산뇨증 환자에서는, 100 mg/일 초과 소변 옥살레이트 수준이 전형적이다. 예를 들어, 문헌 (Cochat P.

(2013). N Engl J Med 369:649-658)을 참조한다.

- [0005] 정상 대상체에서 혈장 글리콜레이트 수준은 전형적으로 4 내지 8 마이크로 몰이지만, 고수산뇨증 환자에서는 글리콜레이트 수준은 광범위할 수 있고, 고수산뇨증 대상체의 2/3에서 상승한다. 예를 들어, 문헌 (Marangella, M et al. (1992) J. Urol. 148:986-989)을 참조한다. 유전적 형태의 고수산뇨증을 가진 대부분의 환자는 현재 유전자 검사를 통해 진단되지만, 24시간 소변 검사는 고수산뇨증 대상체의 치료 반응을 추적하는 데 사용되는 주요 방법이다. 위와 동일함.
- [0006] 락테이트 데하이드로게나제 (LDH)는 락테이트와 피루베이트의 항상성과 글리옥살레이트와 옥살레이트 대사의 항상성 둘 다를 조절하는 거의 모든 세포에서 발견되는 효소이다. LDH는 4량체를 형성하는 4개의 폴리펩타이드로 구성된다. 이들의 서브유닛 구성요소와 조직 분포가 상이한 LDH의 5개의 아이소자임이 식별되었다. LDH의 2개의 가장 일반적인 형태는 *LDHA* 유전자에 의해 암호화된 근육 (M) 형태와 *LDHB* 유전자에 의해 암호화된 심장 (H) 형태이다. 간 세포의 퍼옥시좀에서, LDH는 글리옥살레이트를 옥살레이트로 전환시키는 역할을 하는 핵심 효소로, 이어서 혈장으로 분비되어 콩팥에 의해 배설된다 (Lai et al. (2018) Mol Ther. 26(8):1983-1995)
- [0007] 옥살레이트 생성의 증가는 콩팥 및 신장 질환에서 옥살산칼슘 결정의 침전을 초래한다. 고수산뇨증이 진행됨에 따라, 옥살레이트는 모든 조직에서 침착된다. 유전성 락테이트 데하이드로게나제 M-서브유닛 결핍을 가진 대상체는 손상된 간 기능 또는 간-특이적 표현형을 나타내지 않고, 이는 글리옥살레이트를 옥살레이트로 전환시키는 역할을 하는 제한된 핵심 효소인 간 락테이트 데하이드로게나제 (LDH) 발현 양의 억제 또는 감소는 락테이트 데하이드로게나제 M-서브유닛의 손실로 인한 부작용 없이 고수산뇨증을 가진 대상체에서 옥살레이트의 축적을 방지할 수 있음을 시사한다. 이 가설은 고수산뇨증의 유전자 조작된 무린 모델과 고수산뇨증이 에틸렌 글리콜 (EG)로 화학적으로 유도된 무린 모델에서 시험되었다. 문헌 (Kanno, T et al. (1988) Clin. Chim. Acta 173, 89-98; Takahashi, Y et al. (1995) Intern. Med. 34, 326-329; and Tsujino, S et al. (1994) Ann. Neurol. 36, 661-665)을 참조한다.
- [0008] LDH가 옥살레이트 생성의 최종 단계에서 핵심이기 때문에, N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 잔기와의 접합을 통해 간세포로 유도된 LDHA siRNA를 사용하여 고수산뇨증의 마우스 모델에서 *LDHA* 사일런싱을 매개하였다. 문헌 (Lai et al. (2018) Mol Ther. 26(8):1983-1995)을 참조한다. 이 LDHA siRNA로 마우스를 처리하면 간 LDH의 감소와 효율적인 옥살레이트 감소가 초래되었고, 유전자 조작된 고수산뇨증 마우스 모델과 화학적으로 유도된 고수산뇨증 마우스 모델 둘 다에서 옥살산칼슘 결정 침착이 방지되었다. 위와 동일함. 마우스에서 간 LDH의 억제는 순환하는 간 효소, 락테이트 산성혈증 또는 운동성 근육병증의 급성 상승을 초래하지 않았다.
- [0009] LDHA를 억제하여 고수산뇨증을 가진 환자를 치료하는 아이디어는 간이 최대 80%의 인간 간세포로 구성된 인간화 된 키메라 마우스와 비인간 영장류 둘 다의 LDHA siRNA 처리에 의해 더 뒷받침된다. 위와 동일함.
- [0010] 따라서, 다음 구현예가 제공된다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용은 *LDHA* 유전자의 발현을 실질적으로 감소 또는 녹아웃시킴으로써 LDH의 생성을 실질적으로 감소 또는 제거하여, 소변 옥살레이트를 감소시키고 혈청 글리콜레이트를 증가시키기 위해 CRISPR/Cas 시스템과 같은 RNA-가이드된 DNA 결합제와 함께 가이드 RNA를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다. *LDHA* 유전자의 변경을 통한 LDH 생산의 실질적인 감소 또는 제거는 고수산뇨증에 대한 장기적인 또는 영구적인 치료일 될 수 있다.

**발명의 내용**

- [0011] **요약**
- [0012] 하기 구현예가 제공된다.
- [0013] 구현예 01
- [0014] 조성물을 세포에 전달하는 단계를 포함하여, *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 또는 단일-가닥 파괴 (SSB)를 유도하는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하는 방법:
- [0015] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0016] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0017] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오타이드; 또는

- [0018] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0019] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0020] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0021] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0022] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0023] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0024] 구현예 02
- [0025] 조성물을 세포에 전달하는 단계를 포함하여 *LDHA* 유전자의 발현을 감소시키는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하는 방법:
- [0026] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0027] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0028] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0029] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0030] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0031] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0032] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0033] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0034] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0035] 구현예 03
- [0036] 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여 고수산화증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하여 고수산화증을 치료 또는 예방하는 방법:
- [0037] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0038] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0039] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0040] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0041] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0042] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0043] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109,

123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는

- [0044] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0045] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0046] 구현예 04
- [0047] 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여 고수산노증으로 야기된 말기 신장 질환 (ESRD)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하여 고수산노증으로 야기된 (ESRD)를 치료 또는 예방하는 방법:
  - [0048] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
    - [0049] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
    - [0050] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
    - [0051] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
    - [0052] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0053] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0054] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0055] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
  - [0056] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0057] 구현예 05
- [0058] 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여 옥살산칼슘 생성 및 침착, 원발성 고수산노증 (PH1, PH2, 및 PH3 포함), 옥살산증, 혈뇨 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하고, 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하여 옥살산칼슘 생성 및 침착, 원발성 고수산노증, 옥살산증, 혈뇨 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하고, 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 방법:
  - [0059] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
    - [0060] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
    - [0061] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
    - [0062] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
    - [0063] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0064] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0065] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
    - [0066] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로

- [0067] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0068] 구현예 06
- [0069] 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하여 혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키는 방법:
- [0070] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0071] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0072] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0073] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0074] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0075] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0076] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0077] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0078] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0079] 구현예 07
- [0080] 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여 대상체의 소변에서 옥살레이트를 감소시키는 방법으로서, 여기서, 상기 조성물은 다음을 포함하여 대상체의 소변에서 옥살레이트를 감소시키는 방법:
- [0081] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0082] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0083] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0084] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0085] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0086] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0087] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0088] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0089] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0090] 구현예 08
- [0091] 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산이 투여되는, 방법.
- [0092] 구현예 09

- [0093] 다음을 포함하는 조성물:
- [0094] a. 다음을 포함하는 가이드 RNA:
- [0095] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0096] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0097] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열; 또는
- [0098] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 어느 한 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0099] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0100] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 또는
- [0101] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열; 및 임의로
- [0102] b. RNA-가이드된 DNA 결합제 또는 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 핵산.
- [0103] 구현예 10
- [0104] 다음을 포함하는 짧은-단일 가이드 RNA (짧은-sgRNA)를 포함하는 조성물:
- [0105] a. 다음을 포함하는 가이드 서열:
- [0106] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나; 또는
- [0107] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0108] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일; 또는
- [0109] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나; 또는
- [0110] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나; 또는
- [0111] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나; 또는
- [0112] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나; 및
- [0113] b. 헤어핀 영역을 포함하는 sgRNA의 보존된 부분으로서, 여기서, 상기 헤어핀 영역은 적어도 5 내지 10개의 뉴클레오티드가 결여되어 있고 임의로 상기 짧은-sgRNA는 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형 중 하나 이상을 포함하는, 보존된 부분.
- [0114] 구현예 11
- [0115] 구현예 10에 있어서, 서열번호 202의 서열을 포함하는, 조성물.
- [0116] 구현예 12
- [0117] 구현예 10 또는 11에 있어서, 5' 단부 변형을 포함하는, 조성물.
- [0118] 구현예 13
- [0119] 구현예 10 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 단부 변형을 포함하는, 조성물.
- [0120] 구현예 14

- [0121] 구현예 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형을 포함하는, 조성물.
- [0122] 구현예 15
- [0123] 구현예 10 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 꼬리 (tail)를 포함하는, 조성물.
- [0124] 구현예 16
- [0125] 구현예 15에 있어서, 상기 3' 꼬리는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오티드를 포함하는, 조성물.
- [0126] 구현예 17
- [0127] 구현예 15에 있어서, 상기 3' 꼬리는 약 1 내지 2개, 1 내지 3개, 1 내지 4개, 1 내지 5개, 1 내지 7개, 1 내지 10개, 적어도 1 내지 2개, 적어도 1 내지 3개, 적어도 1 내지 4개, 적어도 1 내지 5개, 적어도 1 내지 7개, 또는 적어도 1 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함하는, 조성물.
- [0128] 구현예 18
- [0129] 구현예 10 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 짧은-sgRNA는 3' 꼬리를 포함하지 않는, 조성물.
- [0130] 구현예 19
- [0131] 구현예 10 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.
- [0132] 구현예 20
- [0133] 구현예 10 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 3' 단부 변형, 및 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.
- [0134] 구현예 21
- [0135] 구현예 10 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 3' 단부 변형, 상기 헤어핀 영역에서의 변형, 및 5' 단부 변형을 포함하는, 조성물.
- [0136] 구현예 22
- [0137] 구현예 10 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 5' 단부 변형, 및 상기 헤어핀 영역에서의 변형을 포함하는, 조성물.
- [0138] 구현예 23
- [0139] 구현예 10 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤어핀 영역은 적어도 5개의 연속 뉴클레오티드가 걸여된 것인, 조성물.
- [0140] 구현예 24
- [0141] 구현예 10 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 적어도 5 내지 10개의 걸여된 뉴클레오티드는
- [0142] a. 헤어핀 1 내에 있거나;
- [0143] b. 헤어핀 1 내에 있고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이의 "N"이거나;
- [0144] c. 헤어핀 1 내에 있고 헤어핀 1의 3' 바로 인접한 2개의 뉴클레오티드이거나;
- [0145] d. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하거나;
- [0146] e. 헤어핀 2 내에 있거나;
- [0147] f. 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하거나;
- [0148] g. 헤어핀 1 및 헤어핀 2 내에 있거나;
- [0149] h. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;
- [0150] i. 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;

- [0151] j. 헤어핀 1의 적어도 일부를 포함하고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하고 헤어핀 2의 적어도 일부를 포함하거나;
- [0152] k. 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 임의로 포함하는 헤어핀 1 또는 헤어핀 2 내에 있거나;
- [0153] l. 연속적이거나;
- [0154] m. 연속적이고 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이에 "N"을 포함하거나;
- [0155] n. 연속적이고 헤어핀 1의 적어도 일부 및 헤어핀 2의 일부에 걸쳐 있거나;
- [0156] o. 연속적이고 헤어핀 1의 적어도 일부와 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이의 "N"에 걸쳐 있거나;
- [0157] p. 연속적이고 헤어핀 1의 적어도 일부 및 헤어핀 1의 3' 바로 인접한 2개의 뉴클레오티드에 걸쳐 있거나;
- [0158] q. 5 내지 10개의 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- [0159] r. 6 내지 10개의 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- [0160] s. 5 내지 10개의 연속 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- [0161] t. 6 내지 10개의 연속 뉴클레오티드로 이루어지거나;
- [0162] u. 서열번호 400의 뉴클레오티드 54 내지 58로 이루어진, 조성물.
- [0163] 구현예 25
- [0164] 구현예 10 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 넥서스 영역을 포함하는 sgRNA의 보존된 부분을 포함하며, 여기서, 상기 넥서스 영역은 적어도 하나의 뉴클레오티드가 결여되어 있는, 조성물.
- [0165] 구현예 26
- [0166] 구현예 25에 있어서, 상기 넥서스 영역에 결여된 뉴클레오티드는 다음 중 임의의 하나 이상을 포함하는, 조성물:
- [0167] a. 상기 넥서스 영역에서 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오티드;
- [0168] b. 상기 넥서스 영역에서 적어도 또는 정확히 1 내지 2개의 뉴클레오티드, 1 내지 3개의 뉴클레오티드, 1 내지 4개의 뉴클레오티드, 1 내지 5개의 뉴클레오티드, 1 내지 6개의 뉴클레오티드, 1 내지 10개의 뉴클레오티드, 또는 1 내지 15개의 뉴클레오티드; 및
- [0169] c. 상기 넥서스 영역에서 각각의 뉴클레오티드.
- [0170] 구현예 27
- [0171] 다음을 포함하는 변형된 단일 가이드 RNA (sgRNA)를 포함하는 조성물:
- [0172] a. 다음을 포함하는 가이드 서열:
- [0173] i. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나; 또는
- [0174] ii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 가이드 서열 중 임의의 하나의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드; 또는
- [0175] iii. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일; 또는
- [0176] iv. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80 중 임의의 하나; 또는
- [0177] v. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48 중 임의의 하나; 또는
- [0178] vi. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나; 또는
- [0179] vii. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나; 그리고 추가로 포함하는

- [0180] b. 다음으로부터 선택된 하나 이상의 변형:
- [0181] 1. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0182] 2. 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0183] 3. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위 및 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0184] 4. i) 2개 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0185] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0186] iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
- [0187] 5. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위는 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 8에 또는 그 뒤에 있는, YA 변형;
- [0188] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및 임의로;
- [0189] iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
- [0190] 6. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위는 상기 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드의 13개의 뉴클레오티드 내에 있는, YA 변형;
- [0191] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0192] iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
- [0193] 7. i) 5' 단부 변형 및 3' 단부 변형;
- [0194] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0195] iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
- [0196] 8. i) 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 가이드 영역 YA 부위의 변형은 상기 가이드 영역 YA 부위의 5'에 위치한 적어도 하나의 뉴클레오티드가 포함하지 않는 변형을 포함하는, YA 변형;
- [0197] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0198] iii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8 중 하나 이상에서의 YA 변형; 또는
- [0199] 9. i) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0200] ii) 보존된 영역 YA 부위 1 및 8에서 YA 변형; 또는
- [0201] 10. i) 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형으로서, 여기서, 상기 YA 부위는 5' 말단으로부터 뉴클레오티드 8에 또는 그 뒤에 있는, YA 변형;
- [0202] ii) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0203] iii) H1-1 및 H2-1 중 하나 이상에서의 변형; 또는
- [0204] 11. i) 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10 중 하나 이상에서의 YA 변형;
- [0205] ii) 보존된 영역 YA 부위 1, 5, 6, 7, 8, 및 9 중 하나 이상에서의 YA 변형; 및
- [0206] iii) H1-1 및 H2-1 중 하나 이상에서의 변형; 또는
- [0207] 12. i) 5' 말단으로부터 뉴클레오티드 6에 또는 그 뒤에 위치한 하나 이상의 뉴클레오티드에서 YA 변형과 같은 변형;
- [0208] ii) 하나 이상의 가이드 서열 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0209] iii) B3, B4, 및 B5 중 하나 이상에서의 변형으로서, 여기서, B6은 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나 2'-OMe 이외의 변형을 포함하는, 변형;
- [0210] iv) LS10에서의 변형으로서, 여기서, LS10은 2'-플루오로 이외의 변형을 포함하는, 변형; 및/또는

- [0211] v) N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, 또는 N11에서의 변형; 및
- [0212] 여기서, 다음 중 적어도 하나는 참이다:
- [0213] i. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0214] ii. 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0215] iii. 하나 이상의 가이드 영역 YA 부위 및 하나 이상의 보존된 영역 YA 부위에서의 YA 변형;
- [0216] iv. 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 8 내지 11, 13, 14, 17, 또는 18 중 적어도 하나는 2'-플루오로 변형을 포함하지 않거나;
- [0217] v. 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 6 내지 10 중 적어도 하나는 포스포로티오에이트 연결을 포함하지 않거나;
- [0218] vi. B2, B3, B4, 또는 B5 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;
- [0219] vii. LS1, LS8, 또는 LS10 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;
- [0220] viii. N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16, 또는 N17 중 적어도 하나는 2'-OMe 변형을 포함하지 않거나;
- [0221] ix. H1-1은 변형을 포함하거나;
- [0222] x. H2-1은 변형을 포함하거나;
- [0223] xi. H1-2, H1-3, H1-4, H1-5, H1-6, H1-7, H1-8, H1-9, H1-10, H2-1, H2-2, H2-3, H2-4, H2-5, H2-6, H2-7, H2-8, H2-9, H2-10, H2-11, H2-12, H2-13, H2-14, 또는 H2-15 중 적어도 하나는 포스포로티오에이트 연결을 포함하지 않는다.
- [0224] 구현예 28
- [0225] 구현예 27에 있어서, 서열번호 450을 포함하는, 조성물.
- [0226] 구현예 29
- [0227] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 세포 또는 대상체에서 *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 또는 단일-가닥 파괴 (SSB)를 유도하는데 사용하기 위한, 조성물.
- [0228] 구현예 30
- [0229] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 세포 또는 대상체에서 *LDHA* 유전자의 발현을 감소시키는데 사용하기 위한, 조성물.
- [0230] 구현예 31
- [0231] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서 고수산화증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 조성물.
- [0232] 구현예 32
- [0233] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 농도를 증가시키는 데 사용하기 위한, 조성물.
- [0234] 구현예 33
- [0235] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서 소변 옥살레이트 농도를 감소시키는 데 사용하기 위한, 조성물.
- [0236] 구현예 34
- [0237] 구현예 9 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 옥살레이트 생성, 기관에서의 옥살산칼슘 침착, 원발성 고수산화증, 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증, 혈뇨, 말기 신장 질환 (ESRD)을 치료 또는 예방 및/또는 봉팔 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는 데 사용하기 위한, 조성물.

- [0238] 구현예 35
- [0239] 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 다음을 추가로 포함하는, 방법:
- [0240] a. 세포 또는 대상체에서 상기 *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB) 유도;
- [0241] b. 세포 또는 대상체에서 상기 *LDHA* 유전자의 발현 감소;
- [0242] c. 대상체에서 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- [0243] d. 대상체에서 원발성 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- [0244] e. 대상체에서 PH1, PH2, 및/또는 PH3 치료 또는 예방;
- [0245] f. 대상체에서 장성 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- [0246] g. 대상체에서 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 고수산뇨증 치료 또는 예방;
- [0247] h. 대상체에서 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 농도 증가;
- [0248] i. 대상체에서 소변 옥살레이트 농도 감소;
- [0249] j. 옥살레이트 생성 감소;
- [0250] k. 기관에서의 옥살산칼슘 침착 감소;
- [0251] l. 고수산뇨증 감소;
- [0252] m. 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증 치료 또는 예방;
- [0253] n. 혈뇨 치료 또는 예방;
- [0254] o. 말기 신장 질환 (ESRD) 예방; 및/또는
- [0255] p. 콩팥 또는 간 이식의 필요성 지연 또는 개선.
- [0256] 구현예 36
- [0257] 구현예 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 혈청 및/또는 혈장 글리콜레이트 수준을 증가시키는, 방법 또는 조성물.
- [0258] 구현예 37
- [0259] 구현예 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 상기 *LDHA* 유전자의 편집을 초래하는, 방법 또는 조성물.
- [0260] 구현예 38
- [0261] 구현예 37에 있어서, 상기 편집이 편집된 집단의 백분율 (퍼센트 편집)로서 계산되는, 방법 또는 조성물.
- [0262] 구현예 39
- [0263] 구현예 38에 있어서, 상기 퍼센트 편집은 상기 집단의 30%와 99% 사이인, 방법 또는 조성물.
- [0264] 구현예 40
- [0265] 구현예 38에 있어서, 상기 퍼센트 편집은 상기 집단의 30%와 35% 사이, 35%와 40% 사이, 40%와 45% 사이, 45%와 50% 사이, 50%와 55% 사이, 55%와 60% 사이, 60%와 65% 사이, 65%와 70% 사이, 70%와 75% 사이, 75%와 80% 사이, 80%와 85% 사이, 85%와 90% 사이, 90%와 95% 사이, 또는 95%와 99% 사이인, 방법 또는 조성물.
- [0266] 구현예 41
- [0267] 구현예 1 내지 8 또는 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 소변 옥살레이트 농도를 감소시키는, 방법 또는 조성물.
- [0268] 구현예 42
- [0269] 구현예 41에 있어서, 소변 옥살레이트의 감소는 콩팥, 간, 방광, 심장, 피부 또는 눈에서 콩팥 결석 및/또는 옥

살산칼슘 침착을 감소시키는, 방법 또는 조성물.

- [0270] 구현예 43
- [0271] 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 다음으로부터 선택되는, 방법 또는 조성물:
- [0272] a. 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192;
- [0273] b. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80;
- [0274] c. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48;
- [0275] d. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184; 및
- [0276] e. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123.
- [0277] 구현예 44
- [0278] 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 다음을 포함하는 sgRNA를 포함하는, 방법 또는 조성물:
- [0279] a. 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나; 또는
- [0280] b. 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081 중 임의의 하나; 또는
- [0281] c. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 및 80으로부터 선택된 가이드 서열; 또는
- [0282] d. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 및 48로부터 선택된 가이드 서열;
- [0283] e. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184로부터 선택된 가이드 서열; 및
- [0284] f. 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123으로부터 선택된 가이드 서열.
- [0285] 구현예 45
- [0286] 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 1 내지 8 중 임의의 하나에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0287] 구현예 46
- [0288] 구현예 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 1 또는 2에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0289] 구현예 47
- [0290] 구현예 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 3에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0291] 구현예 48
- [0292] 구현예 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 4에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0293] 구현예 49
- [0294] 구현예 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 5 또는 6에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0295] 구현예 50
- [0296] 구현예 45에 있어서, 상기 표적 서열은 상기 인간 *LDHA* 유전자의 엑손 7 또는 8에 있는, 방법 또는 조성물.
- [0297] 구현예 51
- [0298] 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 *LDHA*의 양성 가닥의 표적 서열에 상보적인, 방법 또는 조성물.

- [0299] 구현예 52
- [0300] 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 *LDHA*의 음성 가닥의 표적 서열에 상보적인, 방법 또는 조성물.
- [0301] 구현예 53
- [0302] 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 가이드 서열은 상기 *LDHA* 유전자의 양성 가닥에서 제1 표적 서열에 상보적이고, 상기 조성물은 상기 *LDHA* 유전자의 음성 가닥에서 제2 표적 서열에 상보적인 제2 가이드 서열을 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0303] 구현예 54
- [0304] 구현예 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192 중 임의의 하나로부터 선택된 가이드 서열을 포함하고, 서열번호 200의 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 서열번호 200의 뉴클레오티드는 이의 3' 단부에서 상기 가이드 서열을 따르는, 방법 또는 조성물.
- [0305] 구현예 55
- [0306] 구현예 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192 중 임의의 하나로부터 선택된 가이드 서열을 포함하고, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 또는 서열번호 400 내지 450 중 임의의 하나의 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203의 뉴클레오티드는 이의 3' 단부에서 상기 가이드 서열을 따르는, 방법 또는 조성물.
- [0307] 구현예 56
- [0308] 구현예 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 단일 가이드 (sgRNA)인, 방법 또는 조성물.
- [0309] 구현예 57
- [0310] 구현예 56에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나를 포함하는 가이드 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0311] 구현예 58
- [0312] 구현예 56에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나, 또는 이의 변형된 버전을 포함하고, 임의로 상기 변형된 버전은 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0313] 구현예 59
- [0314] 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 300의 패턴에 따라 변형되고, 상기 N은 집합적으로 표 1의 가이드 서열 (서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192) 중 임의의 하나인, 방법 또는 조성물.
- [0315] 구현예 60
- [0316] 구현예 59에 있어서, 서열번호 300에서 각각의 N은 임의의 천연 또는 비천연 뉴클레오티드이고, 여기서, 상기 N은 가이드 서열을 형성하고, 상기 가이드 서열은 Cas9를 *LDHA* 유전자에 표적화하는, 방법 또는 조성물.
- [0317] 구현예 61
- [0318] 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 가이드 서열 중 임의의 하나 및 서열번호 201, 서열번호 202, 또는 서열번호 203의 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0319] 구현예 62
- [0320] 구현예 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.

- [0321] 구현예 63
- [0322] 구현예 62에 있어서, 상기 sgRNA는 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 1081, 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0323] 구현예 64
- [0324] 구현예 1 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0325] 구현예 65
- [0326] 구현예 64에 있어서, 상기 적어도 하나의 변형은 2'-O-메틸(2'-O-Me) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0327] 구현예 66
- [0328] 구현예 64 또는 65에 있어서, 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트 (PS) 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0329] 구현예 67
- [0330] 구현예 64 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 2'-플루오로 (2'-F) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0331] 구현예 68
- [0332] 구현예 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 5' 단부에서 처음 5개의 뉴클레오티드 중 하나 이상에서 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0333] 구현예 69
- [0334] 구현예 64 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 3' 단부에서 마지막 5개의 뉴클레오티드 중 하나 이상에서 변형을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0335] 구현예 70
- [0336] 구현예 64 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 처음 4개의 뉴클레오티드 사이에 PS 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0337] 구현예 71
- [0338] 구현예 64 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 마지막 4개의 뉴클레오티드 사이에 PS 결합을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0339] 구현예 72
- [0340] 구현예 64 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 5' 단부에서 처음 3개의 뉴클레오티드에서 2'-O-Me 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0341] 구현예 73
- [0342] 구현예 64 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA의 3' 단부에서 마지막 3개의 뉴클레오티드에서 2'-O-Me 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0343] 구현예 74
- [0344] 구현예 64 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 300의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, 방법 또는 조성물,
- [0345] 구현예 75
- [0346] 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 방

법 또는 조성물.

- [0347] 구현예 76
- [0348] 구현예 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 지질 나노입자 (LNP)와 회합되는, 방법 또는 조성물.
- [0349] 구현예 77
- [0350] 구현예 76에 있어서, 상기 LNP는 양이온성 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0351] 구현예 78
- [0352] 구현예 77에 있어서, 상기 양이온성 지질은 3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노에이트로도 불리는 (9Z,12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9,12-디에노에이트인, 방법 또는 조성물.
- [0353] 구현예 79
- [0354] 구현예 76 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 LNP는 중성 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0355] 구현예 80
- [0356] 구현예 79에 있어서, 상기 중성 지질은 DSPC인, 방법 또는 조성물.
- [0357] 구현예 81
- [0358] 구현예 76 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 LNP는 헬퍼 (helper) 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0359] 구현예 82
- [0360] 구현예 81에 있어서, 상기 헬퍼 지질은 콜레스테롤인, 방법 또는 조성물.
- [0361] 구현예 83
- [0362] 구현예 76 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 상기 LNP는 스텔스 (stealth) 지질을 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0363] 구현예 84
- [0364] 구현예 83에 있어서, 상기 스텔스 지질은 PEG2k-DMG인, 방법 또는 조성물.
- [0365] 구현예 85
- [0366] 구현예 1 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0367] 구현예 86
- [0368] 구현예 1 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 암호화하는 mRNA를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0369] 구현예 87
- [0370] 구현예 85 또는 86에 있어서, 상기 RNA-가이드된 DNA 결합체는 Cas9인, 방법 또는 조성물.
- [0371] 구현예 88
- [0372] 구현예 1 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 제형이고, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0373] 구현예 89
- [0374] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 1인, 방법 또는 조성물.
- [0375] 구현예 90

- [0376] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 2인, 방법 또는 조성물.
- [0377] 구현예 91
- [0378] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 3인, 방법 또는 조성물.
- [0379] 구현예 92
- [0380] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 4인, 방법 또는 조성물.
- [0381] 구현예 93
- [0382] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 5인, 방법 또는 조성물.
- [0383] 구현예 94
- [0384] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 6인, 방법 또는 조성물.
- [0385] 구현예 95
- [0386] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 7인, 방법 또는 조성물.
- [0387] 구현예 96
- [0388] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 8인, 방법 또는 조성물.
- [0389] 구현예 97
- [0390] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 9인, 방법 또는 조성물.
- [0391] 구현예 98
- [0392] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 10인, 방법 또는 조성물.
- [0393] 구현예 99
- [0394] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 11인, 방법 또는 조성물.
- [0395] 구현예 100
- [0396] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 12인, 방법 또는 조성물.
- [0397] 구현예 101
- [0398] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 13인, 방법 또는 조성물.
- [0399] 구현예 102
- [0400] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 14인, 방법 또는 조성물.
- [0401] 구현예 103
- [0402] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호

15인, 방법 또는 조성물.

- [0403] 구현예 104
- [0404] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 16인, 방법 또는 조성물.
- [0405] 구현예 105
- [0406] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 17인, 방법 또는 조성물.
- [0407] 구현예 106
- [0408] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 18인, 방법 또는 조성물.
- [0409] 구현예 107
- [0410] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 19인, 방법 또는 조성물.
- [0411] 구현예 108
- [0412] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 20인, 방법 또는 조성물.
- [0413] 구현예 109
- [0414] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 21인, 방법 또는 조성물.
- [0415] 구현예 110
- [0416] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 22인, 방법 또는 조성물.
- [0417] 구현예 111
- [0418] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 23인, 방법 또는 조성물.
- [0419] 구현예 112
- [0420] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 24인, 방법 또는 조성물.
- [0421] 구현예 113
- [0422] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 25인, 방법 또는 조성물.
- [0423] 구현예 114
- [0424] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 26인, 방법 또는 조성물.
- [0425] 구현예 115
- [0426] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 27인, 방법 또는 조성물.
- [0427] 구현예 116
- [0428] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 28인, 방법 또는 조성물.

- [0429] 구현예 117
- [0430] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 29인, 방법 또는 조성물.
- [0431] 구현예 118
- [0432] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 30인, 방법 또는 조성물.
- [0433] 구현예 119
- [0434] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 31인, 방법 또는 조성물.
- [0435] 구현예 120
- [0436] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 32인, 방법 또는 조성물.
- [0437] 구현예 121
- [0438] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 33인, 방법 또는 조성물.
- [0439] 구현예 122
- [0440] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 34인, 방법 또는 조성물.
- [0441] 구현예 123
- [0442] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 35인, 방법 또는 조성물.
- [0443] 구현예 124
- [0444] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 36인, 방법 또는 조성물.
- [0445] 구현예 125
- [0446] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 37인, 방법 또는 조성물.
- [0447] 구현예 126
- [0448] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 38인, 방법 또는 조성물.
- [0449] 구현예 127
- [0450] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 39인, 방법 또는 조성물.
- [0451] 구현예 128
- [0452] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 40인, 방법 또는 조성물.
- [0453] 구현예 129
- [0454] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 41인, 방법 또는 조성물.

- [0455] 구현예 130
- [0456] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 42인, 방법 또는 조성물.
- [0457] 구현예 131
- [0458] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 43인, 방법 또는 조성물.
- [0459] 구현예 132
- [0460] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 44인, 방법 또는 조성물.
- [0461] 구현예 133
- [0462] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 45인, 방법 또는 조성물.
- [0463] 구현예 134
- [0464] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 46인, 방법 또는 조성물.
- [0465] 구현예 135
- [0466] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 47인, 방법 또는 조성물.
- [0467] 구현예 136
- [0468] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 48인, 방법 또는 조성물.
- [0469] 구현예 137
- [0470] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 49인, 방법 또는 조성물.
- [0471] 구현예 138
- [0472] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 50인, 방법 또는 조성물.
- [0473] 구현예 139
- [0474] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 51인, 방법 또는 조성물.
- [0475] 구현예 140
- [0476] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 52인, 방법 또는 조성물.
- [0477] 구현예 141
- [0478] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 53인, 방법 또는 조성물.
- [0479] 구현예 142
- [0480] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 54인, 방법 또는 조성물.

- [0481] 구현예 143
- [0482] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 55인, 방법 또는 조성물.
- [0483] 구현예 144
- [0484] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 56인, 방법 또는 조성물.
- [0485] 구현예 145
- [0486] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 57인, 방법 또는 조성물.
- [0487] 구현예 146
- [0488] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 58인, 방법 또는 조성물.
- [0489] 구현예 147
- [0490] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 59인, 방법 또는 조성물.
- [0491] 구현예 148
- [0492] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 60인, 방법 또는 조성물.
- [0493] 구현예 149
- [0494] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 61인, 방법 또는 조성물.
- [0495] 구현예 150
- [0496] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 62인, 방법 또는 조성물.
- [0497] 구현예 151
- [0498] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 63인, 방법 또는 조성물.
- [0499] 구현예 152
- [0500] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 64인, 방법 또는 조성물.
- [0501] 구현예 153
- [0502] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 65인, 방법 또는 조성물.
- [0503] 구현예 154
- [0504] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 66인, 방법 또는 조성물.
- [0505] 구현예 155
- [0506] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 67인, 방법 또는 조성물.

- [0507] 구현예 156
- [0508] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 68인, 방법 또는 조성물.
- [0509] 구현예 157
- [0510] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 69인, 방법 또는 조성물.
- [0511] 구현예 158
- [0512] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 70인, 방법 또는 조성물.
- [0513] 구현예 159
- [0514] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 71인, 방법 또는 조성물.
- [0515] 구현예 160
- [0516] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 72인, 방법 또는 조성물.
- [0517] 구현예 161
- [0518] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 73인, 방법 또는 조성물.
- [0519] 구현예 162
- [0520] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 74인, 방법 또는 조성물.
- [0521] 구현예 163
- [0522] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 75인, 방법 또는 조성물.
- [0523] 구현예 164
- [0524] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 76인, 방법 또는 조성물.
- [0525] 구현예 165
- [0526] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 77인, 방법 또는 조성물.
- [0527] 구현예 166
- [0528] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 78인, 방법 또는 조성물.
- [0529] 구현예 167
- [0530] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 79인, 방법 또는 조성물.
- [0531] 구현예 168
- [0532] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 80인, 방법 또는 조성물.

- [0533] 구현예 169
- [0534] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 81인, 방법 또는 조성물.
- [0535] 구현예 170
- [0536] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 82인, 방법 또는 조성물.
- [0537] 구현예 171
- [0538] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 83인, 방법 또는 조성물.
- [0539] 구현예 172
- [0540] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 84인, 방법 또는 조성물.
- [0541] 구현예 173
- [0542] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 103인, 방법 또는 조성물.
- [0543] 구현예 174
- [0544] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 109인, 방법 또는 조성물.
- [0545] 구현예 175
- [0546] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 123인, 방법 또는 조성물.
- [0547] 구현예 176
- [0548] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 133인, 방법 또는 조성물.
- [0549] 구현예 177
- [0550] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 149인, 방법 또는 조성물.
- [0551] 구현예 178
- [0552] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 156인, 방법 또는 조성물.
- [0553] 구현예 179
- [0554] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192로부터 선택된 서열은 서열번호 166인, 방법 또는 조성물.
- [0555] 구현예 180
- [0556] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 2, 9, 13, 16, 22, 24, 25, 27, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 40, 44, 45, 53, 55, 57, 60, 61-63, 65, 67, 69, 70, 71, 73, 76, 78, 79, 80, 82-84, 103, 109, 123, 133, 149, 156, 및 166 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0557] 구현예 181
- [0558] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 100 내지 102, 104 내지 108, 110 내지 122, 124 내지 132, 134 내지 148, 150 내지 155, 157 내지 165, 및 167 내지 192 중 임의의 하나를 포함하는,

방법 또는 조성물.

- [0559] 구현예 182
- [0560] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 62, 66, 68, 70, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 103, 109, 123, 133, 149, 153, 156, 및 184 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0561] 구현예 183
- [0562] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 서열은 서열번호 1, 5, 7, 8, 14, 23, 25, 27, 32, 45, 48, 103, 및 123 중 임의의 하나를 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0563] 구현예 184
- [0564] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 86 내지 90 중 임의의 하나를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0565] 구현예 185
- [0566] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 89를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0567] 구현예 186
- [0568] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1001 또는 2001을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0569] 구현예 187
- [0570] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1005 또는 2005를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0571] 구현예 188
- [0572] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1007 또는 2007을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0573] 구현예 189
- [0574] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1008 또는 2008을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0575] 구현예 190
- [0576] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1014 또는 2014를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0577] 구현예 191
- [0578] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1023 또는 2023을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0579] 구현예 192
- [0580] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1027 또는 2027을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0581] 구현예 193
- [0582] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1032 또는 2032를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0583] 구현예 194
- [0584] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1045 또는 2045를 포함하는 sgRNA인, 방

법 또는 조성물.

- [0585] 구현예 195
- [0586] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1048 또는 2048을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0587] 구현예 196
- [0588] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1063 또는 2063을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0589] 구현예 197
- [0590] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1067 또는 2067을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0591] 구현예 198
- [0592] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1069 또는 2069를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0593] 구현예 199
- [0594] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1071 또는 2071을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0595] 구현예 200
- [0596] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1074 또는 2074를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0597] 구현예 201
- [0598] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1076 또는 2076을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0599] 구현예 202
- [0600] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1077 또는 2077을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0601] 구현예 203
- [0602] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1078 또는 2078을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0603] 구현예 204
- [0604] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1079 또는 2079를 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0605] 구현예 205
- [0606] 구현예 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 가이드 RNA는 서열번호 1081 또는 2081을 포함하는 sgRNA인, 방법 또는 조성물.
- [0607] 구현예 206
- [0608] 구현예 1 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 단일 용량으로 투여되는, 방법 또는 조성물.
- [0609] 구현예 207
- [0610] 구현예 1 내지 206 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 1회 투여되는, 방법 또는 조성물.
- [0611] 구현예 208

- [0612] 구현예 206 또는 207에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는
- [0613] a. DSB를 유도하고/하거나;
- [0614] b. LDHA 유전자의 발현을 감소시키고/시키거나;
- [0615] c. 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0616] d. 고수산뇨증으로 야기된 ESRD의 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0617] e. 옥살산칼슘 생성 및 침착을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0618] f. 원발성 고수산뇨증 (PH1, PH2, 및 PH3을 포함)을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0619] g. 옥살산증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0620] h. 혈뇨를 치료 및 예방하고/하거나;
- [0621] i. 장성 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0622] j. 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 고수산뇨증을 치료 또는 예방하고/하거나;
- [0623] k. 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하고/하거나;
- [0624] l. 혈청 글리콜레이트 농도를 증가시키고/시키거나;
- [0625] m. 소변에서 옥살레이트를 감소시키는, 방법 또는 조성물.
- [0626] 구현예 209
- [0627] 구현예 208에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주 동안 a) 내지 m) 중 임의의 하나 이상을 달성하는, 방법 또는 조성물.
- [0628] 구현예 210
- [0629] 구현예 208에 있어서, 상기 단일 용량 또는 1회 투여는 지속 효과를 달성하는, 방법 또는 조성물.
- [0630] 구현예 211
- [0631] 구현예 1 내지 208 중 어느 하나에 있어서, 지속 효과를 달성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 조성물.
- [0632] 구현예 212
- [0633] 구현예 210 또는 211에 있어서, 상기 지속 효과는 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 또는 적어도 5년 지속되는, 방법 또는 조성물.
- [0634] 구현예 213
- [0635] 구현예 1 내지 212 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 투여는 치료적으로 관련된 소변 내 옥살레이트의 감소를 초래하는, 방법 또는 조성물.
- [0636] 구현예 214
- [0637] 구현예 1 내지 213 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 투여는 치료 범위 내의 소변 옥살레이트 수준을 초래하는, 방법 또는 조성물.
- [0638] 구현예 215
- [0639] 구현예 1 내지 214 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 투여는 정상 범위의 100, 120, 또는 150% 내의 옥살레이트 수준을 초래하는, 방법 또는 조성물.
- [0640] 구현예 216
- [0641] 고수산뇨증을 가진 인간 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 구현예 9 내지 215 중 어느 하나의 조성물 또는 제형의 용도.
- [0642] 또한, 고수산뇨증을 갖는 인간 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 임의의 전술한 구현예의 조성물 또는 제형의 용도가 개시된다. 또한, 고수산뇨증을 치료하는데 사용하거나 LDHA 유전자를 변형하는데 (예를

들어, 인델 (indel) 형성 또는 프레임 시프트 또는 넌센스 돌연변이 형성) 사용하기 위한 임의의 전술한 조성물 또는 제형이 개시된다.

**도면의 간단한 설명**

[0643]

- 도 1은 LDHA를 표적화하는 특정 sgRNA의 오프-표적 분석을 나타낸다.
- 도 2는 PHH에서 LDHA를 표적화하는 특정 sgRNA의 편집 %의 용량 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 3은 PCH에서 LDHA를 표적화하는 특정 sgRNA의 편집 %의 용량 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 4는 PHH에서 LDHA-표적화된 변형된 sgRNA (표 2에 나열됨)의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다
- 도 5는 AGT-결핍 마우스에서 생체내 변형된 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 소변 옥살레이트 수준을 나타낸다.
- 도 6은 15주 연구에서 AGT-결핍 마우스에서 생체내 변형된 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 소변 옥살레이트 수준을 나타낸다.
- 도 7은 15주 연구에서 AGT-결핍 마우스에서 생체내 변형된 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 웨스턴 블롯 분석을 나타낸다.
- 도 8은 AGT-결핍 마우스의 간에서 생체내 LDHA 단백질의 면역조직화학적 염색을 나타낸다.
- 도 9는 표 19에 묘사된 편집 수준과 단백질 수준 사이의 상관관계를 나타낸다.
- 도 10은 예시적인 sgRNA 서열에서 1 내지 10 (서열번호 2082)의 10개의 보존된 영역 YA 부위를 표지한다. 숫자 25, 45, 50, 56, 64, 67, 및 83은 (N)x로서 나타낸 가이드 영역을 갖는 sgRNA에서 YA 부위 1, 5, 6, 7, 8, 9 및 10의 피리미딘의 위치를 나타내고, 예를 들어, 여기서 x는 임의로 20이다.
- 도 11은 하단 줄기 (stem), 돌출부 (bulge), 상단 줄기, 넥서스 (이의 뉴클레오티드는 각각 5'에서 3' 방향으로 N1 내지 N18로서 지칭될 수 있음), 헤어핀 1, 및 헤어핀 2 영역을 포함한 sgRNA의 보존된 영역의 개별 뉴클레오티드를 지정하는 라벨을 갖는 가능한 2차 구조의 예시적인 sgRNA (서열번호 401; 모든 변형을 나타내지 않음)를 나타낸다. 헤어핀 1과 헤어핀 2 사이의 뉴클레오티드는 n으로 표지된다. 가이드 영역은 sgRNA 상에 존재할 수 있고, 이 도면에서 sgRNA의 보존된 영역 앞에 "(N)x"로 나타낸다.
- 도 12a 내지 12c는 일차 사이노몰구스 간세포에서 LDHA를 표적화하는 특정 sgRNA의 퍼센트 편집의 용량 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 13a 및 13b는 1차 인간 및 사이노몰구스 간세포에서 특정 sgRNA를 포함하는 리포펙션 처리 후 LDHA 발현에서 상대적 감소의 용량 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 14a 내지 14c는 AGT-결핍 마우스의 특정 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후, 용량-의존적 소변 옥살레이트 수준, 퍼센트 편집 및 소변 옥살레이트 수준과 퍼센트 편집 사이의 상관관계를 각각 나타낸다.
- 도 15a 및 15b는 실시예 4에 기재된 바와 같이 15주 내구성 연구에서 AGT-결핍 마우스의 특정 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 간 및 근육 샘플에서의 LDHA 활성을 나타낸다.
- 도 16a 및 16b는 실시예 4에 기재된 바와 같이 15주 지속성 연구에서 AGT-결핍 마우스의 특정 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 간 및 혈장 샘플에서의 피루베이트 수준을 나타낸다.
- 도 17은 특정 sgRNA를 포함하는 LNP로 처리한 후 5/6 신장절제술 또는 샴 (sham) 수술을 받은 마우스에서 평균 혈장 락테이트 제거율을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0644]

이제 본 발명의 특정 구현예에 대한 참조가 상세하게 이루어질 것이고, 이의 예는 첨부된 도면에 도시되어 있다. 본 발명은 예시된 구현예와 관련하여 설명되지만, 본 발명을 이들 구현예로 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 첨부된 청구범위 및 포함된 구현예에 의해 정의된 바와 같이 본 발명 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형, 및 등가물을 포함하도록 의도된다.

[0645]

본 교시를 상세하게 설명하기 전에, 개시내용이 특정 조성물 또는 공정 단계로 제한되지 않고, 그 자체가 다양

할 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이 "a", "an" "the"는 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 복수의 언급을 포함함을 주목해야 한다. 따라서, 예를 들어, "접합체"에 대한 언급은 복수의 접합체를 포함하고 "세포"에 대한 언급은 복수의 세포 등을 포함한다.

[0646] 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다. 측정 및 측정 가능한 값은 유효 숫자 및 측정과 관련된 오류를 고려하여 근사치로 이해된다. 또한, "포함하다 (comprise)", "포함하다 (comprises)", "포함하는 (comprising)", "함유하다 (contain)", "함유하다 (contains)", "함유하는 (containing)", "포함하다 (include)", "포함하다 (includes)" 및 "포함하는 (including)"의 사용은 제한하려는 의도가 아니다. 전술한 일반적인 설명과 상세한 설명 둘 다는 예시적이고 설명적일 뿐이며 교시를 제한하지 않음을 이해해야 한다.

[0647] 명세서에서 구체적으로 언급하지 않는 한, 다양한 구성요소를 "포함하는"을 언급하는 명세서에서의 구현에는 또한, 언급된 구성요소의 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진"으로 고려되고; 다양한 구성요소로 "이루어진"을 언급하는 명세서에서의 구현에는 또한, 언급된 구성요소를 "포함하는" 또는 "본질적으로 이루어진"으로 고려되고; 다양한 구성요소로 "본질적으로 이루어진"을 언급하는 명세서에서의 구현에는 또한, 언급된 구성요소를 "이루는" 또는 "포함하는"으로 고려된다 (이 상호교환성은 청구범위에서 이들 용어의 사용에 적용되지 않음). 용어 "또는"은 포괄적인 의미, 즉 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 "및/또는"과 동등한 의미로 사용된다.

[0648] 본원에 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되고 어떤 방식으로든 원하는 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 참고로 포함된 임의의 자료가 본 명세서에 정의된 임의의 용어 또는 본 명세서의 임의의 다른 표현 내용과 모순되는 경우, 본 명세서가 우선한다. 본 교시가 다양한 구현예와 관련하여 설명되었지만, 본 교시가 그러한 구현예로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 반대로, 본 교시는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 대안, 변형 및 등가물을 포함한다.

[0649] **I. 정의**

[0650] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 다음 용어 및 구는 다음 의미를 갖는 것으로 의도된다:

[0651] "폴리뉴클레오티드" 및 "핵산"은 통상적인 RNA, DNA, 혼합 RNA-DNA 및 이들의 유사체인 중합체를 포함한 골격을 따라 함께 연결된 질소성 헤테로사이클릭 염기 또는 염기 유사체를 갖는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 다량체 화합물을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 핵산 "골격"은 당-포스포디에스테르 연결, 펩타이드-핵산 결합 ("펩타이드 핵산" 또는 PNA; PCT 번호 제WO 95/32305호), 포스포로티오에이트 결합, 메틸포스포네이트 연결, 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 포함하는 다양한 연결로 구성될 수 있다. 핵산의 당 모이어티는 리보스, 데옥시리보스 또는 치환, 예를 들어, 2' 메톡시 또는 2' 할라이드 치환을 갖는 유사한 화합물일 수 있다. 질소성 염기는 통상적인 염기 (A, G, C, T, U), 이의 유사체 (예를 들어, 변형된 우리딘, 예컨대 5-메톡시우리딘, 슈도우리딘, 또는 N1-메틸슈도우리딘, 또는 기타); 이노신; 퓨린 또는 피리미딘의 유도체 (예를 들어, N<sup>4</sup>-메틸 데옥시아노신, 데아자- 또는 아자-퓨린, 데아자- 또는 아자-피리미딘, 5 또는 6 위치에서 치환기를 갖는 피리미딘 염기 (예를 들어, 5-메틸시토신), 2, 6, 또는 8 위치에서 치환기를 갖는 퓨린 염기, 2-아미노-6-메틸아미노퓨린, 0<sup>6</sup>-메틸구아닌, 4-티오-피리미딘, 4-아미노-피리미딘, 4-디메틸하이드라진-피리미딘, 및 0<sup>4</sup>-알킬-피리미딘; 미국 특허 제5,378,825호 및 PCT 번호 제WO 93/13121호)일 수 있다. 일반적인 논의는 문헌 (*The Biochemistry of the Nucleic Acids* 5-36, Adams et al., ed., 11<sup>th</sup> ed., 1992)을 참조한다. 핵산은 골격이 중합체의 위치(들)에 대한 질소성 염기를 포함하지 않는 하나 이상의 "비염기성" 잔기를 포함할 수 있다 (미국 특허 번호 제5,585,481호). 핵산은 통상적인 RNA 또는 DNA 당, 염기 및 연결만을 포함할 수 있거나, 통상적인 구성요소 및 치환 (예를 들어, 2' 메톡시 연결을 갖는 통상적인 염기, 또는 통상적인 염기 및 하나 이상의 염기 유사체를 둘 다 함유하는 중합체)을 둘 다 포함할 수 있다. 핵산은 상보적 RNA 및 DNA 서열에 대한 혼성화 친화성을 향상시키는 당 형태를 모방하는 RNA에 잠금된 바이사이클릭 퓨라노스 단위를 갖는 하나 이상의 LNA 뉴클레오티드 다량체를 함유하는 유사체인 "잠금된 핵산" (LNA: locked nucleic acid)을 포함한다 (Vester 및 Wengel, 2004, *Biochemistry* 43(42):13233-41). RNA 및 DNA는 상이한 당 모이어티를 가지고, RNA에서 우라실 또는 이의 유사체와 DNA에서 티민 또는 이의 유사체의 존재에 의해 상이할 수 있다.

[0652] "가이드 RNA", "gRNA", 및 "가이드"는 crRNA (CRISPR RNA로도 알려짐) 또는 crRNA와 trRNA의 조합 (tracrRNA로도 알려짐)을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. crRNA 및 trRNA는 단일 RNA 분자 (단일 가이드 RNA, sgRNA) 또는 2개의 개별 RNA 분자 (이중 가이드 RNA, dgRNA)로서 회합될 수 있다. "가이드 RNA" 또는 "gRNA"는 각 유형을 지칭한다. trRNA는 자연 발생 서열, 또는 자연 발생 서열과 비교하여 변형 또는 변이가 있

는 trRNA 서열일 수 있다.

[0653] 본원에 사용된 바와 같이, "가이드 서열"은 표적 서열에 상보적이고 RNA-가이드된 DNA 결합체에 의한 결합 또는 변형 (예를 들어, 절단)을 위해 가이드 RNA를 표적 서열로 지시하는 기능을 하는 가이드 RNA 내의 서열을 지칭한다. "가이드 서열"은 "표적화 서열" 또는 "스페이서 서열"로도 지칭될 수 있다. 가이드 서열은 스트렙토코커스 피로게네스 (즉, Spy Cas9) 및 관련된 Cas9 상동체/오토로그의 경우 20개의 염기 쌍 길이일 수 있다. 더 짧거나 더 긴 서열은 또한, 예를 들어, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 21-, 22-, 23-, 24-, 또는 25-뉴클레오티드 길이인 가이드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 가이드 서열은 서열 번호 1 내지 84로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 서열은, 예를 들어, 유전자 또는 염색체에 있고 가이드 서열에 상보적이다. 일부 구현예에서, 가이드 서열과 이의 상응하는 표적 서열 사이의 상보성 또는 동일성의 정도는 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 가이드 서열은 서열번호 1 내지 84로부터 선택된 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드와 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 가이드 서열 및 표적 영역은 100% 상보적이거나 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, 가이드 서열 및 표적 영역은 적어도 하나의 불일치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 가이드 서열 및 표적 서열은 1, 2, 3, 또는 4개의 불일치를 포함할 수 있고, 여기서, 표적 서열의 총 길이는 적어도 17, 18, 19, 20개 이상의 염기 쌍이다. 일부 구현예에서, 가이드 서열 및 표적 영역은 1 내지 4개의 불일치를 포함할 수 있고, 여기서, 가이드 서열은 적어도 17, 18, 19, 20개 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 가이드 서열 및 표적 영역은 1, 2, 3, 또는 4개의 불일치를 포함할 수 있고, 여기서, 가이드 서열은 20개의 뉴클레오티드를 포함한다.

[0654] RNA-가이드된 DNA 결합체에 대한 핵산 기질이 이중 가닥 핵산이므로, RNA-가이드된 DNA 결합체에 대한 표적 서열은 게놈 DNA의 양성 및 음성 가닥 (즉, 주어진 서열 및 서열의 역 보체)을 둘 다 포함한다. 따라서, 가이드 서열이 "표적 서열에 상보적"이라고 언급되는 경우, 가이드 서열은 가이드 RNA가 표적 서열의 역 보체에 결합하도록 지시할 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 일부 구현예에서, 가이드 서열이 표적 서열의 역 보체에 결합하는 경우, 가이드 서열은 가이드 서열에서 T를 U로 치환하는 것을 제외하고는 표적 서열 (예를 들어, PAM을 포함하지 않는 표적 서열)의 특정 뉴클레오티드와 동일하다.

[0655] 본원에 사용된 바와 같이, "YA 부위"는 5'-피리미딘-아데닌-3' 디뉴클레오티드를 지칭한다. "보존된 영역 YA 부위"는 sgRNA의 보존된 영역에 존재한다. "가이드 영역 YA 부위"는 sgRNA의 가이드 영역에 존재한다. sgRNA에서 비변형된 YA 부위는 RNase-A 유사 엔도뉴클레아제, 예를 들어, RNase A에 의해 절단되기 쉬울 수 있다. 일부 구현예에서, sgRNA는 이의 보존된 영역에서 약 10개의 YA 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, sgRNA는 이의 보존된 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 YA 부위를 포함한다. 예시적인 보존된 영역 YA 부위는 도 10에 나타난다. 가이드 영역은 임의의 수의 YA 부위를 포함하여 임의의 서열일 수 있으므로 예시적인 가이드 영역 YA 부위는 도 10에 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, sgRNA는 도 10에 나타난 YA 부위 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개를 포함한다. 일부 구현예에서, sgRNA는 다음 위치 또는 이의 서브세트에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 YA 부위를 포함한다: LS5-LS6; US3-US4; US9-US10; US12-B3; LS7-LS8; LS12-N1; N6-N7; N14-N15; N17-N18; 및 H2-2 내지 H2-3. 일부 구현예에서, YA 부위는 변형을 포함하고, 이는 YA 부위의 적어도 하나의 뉴클레오티드가 변형됨을 의미한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘 (피리미딘 위치로도 불림)은 변형 (피리미딘의 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형을 포함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 아데닌 (아데닌 위치로도 불림)은 변형 (아데닌의 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형을 포함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘 위치 및 아데닌 위치는 변형을 포함한다.

[0656] 본원에 사용된 바와 같이, "RNA-가이드된 DNA 결합체"는 RNA 및 DNA 결합 활성을 갖는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 복합체, 또는 그러한 복합체의 DNA-결합 서브유닛을 의미하고, 여기서, DNA 결합 활성은 서열-특이적이고 RNA의 서열에 따라 다르다. 예시적인 RNA-가이드된 DNA 결합체는 Cas 클리바제/닉카제 및 이의 불활성화된 형태 ("dCas DNA 결합체")를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "Cas 단백질"로도 불리는 "Cas 뉴클레아제/뉴클레아제"는 Cas 클리바제, Cas 닉카제 및 dCas DNA 결합체를 포함한다. Cas 클리바제/닉카제 및 dCas DNA 결합체는 III형 CRISPR 시스템의 Csm 또는 Cmr 복합체, Cas10, Csm1, 또는 이의 Cmr2 서브유닛, I형 CRISPR 시스템의 캐스케이드 복합체, 이의 Cas3 서브유닛, 및 부류 2 Cas 뉴클레아제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "부류 2 Cas 뉴클레아제"는 Cas9 뉴클레아제 또는 Cpf1 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합 활성을 갖는 단일-사슬 폴리펩타이드이다. 부류 2 Cas 뉴클레아제는 RNA-가이드된 DNA 클리바제 또는 닉카제 활성을

추가로 갖는 부류 2 Cas 클리바세 및 부류 2 Cas 니카제 (예를 들어, H840A, D10A, 또는 N863A 변이체), 및 클리바세/니카제 활성이 비활성화된 부류 2 dCas DNA 결합체를 포함한다. 부류 2 Cas 뉴클레아제는, 예를 들어, Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (예를 들어, N497A, R661A, Q695A, Q926A 변이체), HypaCas9 (예를 들어, N692A, M694A, Q695A, H698A 변이체), eSPCas9(1.0) (예를 들어, K810A, K1003A, R1060A 변이체), 및 eSPCas9(1.1) (예를 들어, K848A, K1003A, R1060A 변이체) 단백질 및 이의 변형을 포함한다. Cpf1 단백질 (Zetsche et al., *Cell*, 163: 1-13 (2015))은 Cas9와 상동성이고, RuvC-유사 뉴클레아제 도메인을 포함한다. Zetsche의 Cpf1 서열은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, Zetsche의 표 S1 및 S3을 참조한다. "Cas9"는 Spy Cas9, 본원에 열거된 Cas9의 변이체 및 이의 등가물을 포함한다. 예를 들어, 문헌 (Makarova et al., *Nat Rev Microbiol*, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., *Molecular Cell*, 60:385-397 (2015))을 참조한다.

[0657] 본원에 사용된 바와 같이, "리보핵단백질" (RNP) 또는 "RNP 복합체"는 Cas 뉴클레아제, 예를 들어, Cas 클리바세, Cas 니카제, 또는 dCas DNA 결합체 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합체와 함께 가이드 RNA를 지칭한다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA는 Cas9와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 표적 서열로 가이드하고, 가이드 RNA는 표적 서열과 혼성화하고 제제가 표적 서열에 결합한다; 제제가 클리바세 또는 니카제인 경우, 결합은 절단 또는 니킹 (nicking)이 뒤따를 수 있다.

[0658] 본원에 사용된 바와 같이, 제1 서열에 대한 제2 서열의 정렬이 제2 서열의 이의 전체 위치의 X% 이상이 제1 서열과 일치함을 나타내는 경우, 제1 서열은 제2 서열과 "적어도 X% 동일성을 갖는 서열을 포함"하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 서열 AAGA는 제2 서열의 3개 위치 모두에 대한 일치 존재한다는 점에서 정렬이 100% 동일성을 제공하기 때문에 서열 AAG와 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. RNA와 DNA 사이의 차이 (일반적으로 우리딘을 티미딘으로 또는 그 반대로 교환) 및 변형된 우리딘과 같은 뉴클레오시드 유사체의 존재는, 관련 뉴클레오티드 (예컨대 티미딘, 우리딘, 또는 변형된 우리딘)가 동일한 보체 (예를 들어, 모든 티미딘, 우리딘, 또는 변형된 우리딘에 대한 아데노신; 또 다른 예는 시토신 및 5-메틸시토신이며, 둘 다 보체로서 구아노신 또는 변형된 구아노신을 갖는다)를 갖는 한, 폴리뉴클레오티드 간의 동일성 또는 상보성의 차이에 기여하지 않는다. 따라서, 예를 들어, 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 또는 5-메톡시우리딘과 같은 X가 임의의 변형된 우리딘인 서열 5'-AXG는 둘 다 동일한 서열 (5'-CAU)에 완벽하게 상보적이라는 점에서 AUG와 100% 동일한 것으로 간주된다. 예시적인 정렬 알고리즘은 당업계에 잘 알려진 Smith-Waterman 및 Needleman-Wunsch 알고리즘이다. 당업자는 어떤 알고리즘과 파라미터 설정의 선택이 정렬된 주어진 서열 쌍에 적절한지를 이해할 것이다; 일반적으로 유사한 길이 및 아미노산의 경우 > 50% 또는 뉴클레오티드의 경우 > 75%의 예상 동일성을 갖는 서열의 경우, [www.ebi.ac.uk](http://www.ebi.ac.uk) 웹 서버에서 EBI에 의해 제공되는 Needleman-Wunsch 알고리즘 인터페이스의 디폴트 설정을 사용하는 Needleman-Wunsch 알고리즘이 일반적으로 적절하다.

[0659] "mRNA"는 RNA 또는 변형된 RNA이고 폴리펩티드로 해독될 수 있는 오픈 리딩 프레임에 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다 (즉, 리보솜 및 아미노-아실화된 tRNA에 의한 해독을 위한 기질로서 작용할 수 있음). mRNA는 리보스 잔기 또는 이의 유사체, 예를 들어 2'-메톡시 리보스 잔기를 포함하는 포스페이트-당 골격을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, mRNA 포스페이트-당 골격의 당은 본질적으로 리보스 잔기, 2'-메톡시 리보스 잔기 또는 이들의 조합으로 이루어진다.

[0660] 본원에 기재된 가이드 RNA 조성 및 방법에 유용한 가이드 서열은 표 1 및 출원 전반에 걸쳐 나타낸다.

[0661] 본원에 사용된 바와 같이, "인텔"은 표적 핵산에서 이중-가닥 파괴 (DSB) 부위에 삽입되거나 결실된 다수의 뉴클레오티드로 이루어진 삽입/결실 돌연변이를 지칭한다.

[0662] 본원에 사용된 바와 같이, "녹다운"은 특정 유전자 산물 (예를 들어, 단백질, mRNA, 또는 둘 다)의 발현의 감소를 지칭한다. 단백질의 녹다운은 관심있는 조직 또는 세포 집단으로부터 단백질의 총 세포 양을 검출하여 측정될 수 있다. mRNA의 녹다운을 측정하는 방법은 알려져 있고, 관심있는 조직 또는 세포 집단으로부터 단리된 mRNA의 서열분석을 포함한다. 일부 구현예에서, "녹다운"은 특정 유전자 산물의 발현의 일부 손실, 예를 들어, 전사된 mRNA 양의 감소 또는 세포 집단에 의해 발현된 단백질 양의 감소를 지칭할 수 있다 (조직에서 발견되는 것들과 같은 생체내 집단을 포함함).

[0663] 본원에 사용된 바와 같이, "녹아웃"은 세포에서 특정 단백질의 발현 손실을 지칭한다. 녹아웃은 세포, 조직 또는 세포 집단에서 단백질의 총 세포 양을 감지함으로써 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 하나 이상의 세포에서 (예를 들어, 조직에서 발견되는 것들과 같은 생체내 집단을 포함하는 세포 집단에서) LDHA를 "녹아웃"한다. 일부 구현예에서, 녹아웃은, 예를 들어, 인텔에 의해 생성된 돌연변이 LDHA 단백질의 형

성이 아니라 세포에서 LDH 단백질의 완전한 발현 손실이다. 본원에 사용된 바와 같이, "LDH"는 *LDHA* 유전자의 유전자 산물인 락테이트 데하이드로게나제를 지칭한다. 인간 야생형 *LDHA* 서열은 NCBI 유전자 ID: 3939; Ensembl ENSG00000134333에서 가용하다.

- [0664] "고수산뇨증"은 소변에서 과도한 옥살레이트를 특징으로 하는 병태이다. 고수산뇨증의 예시적인 유형은 원발성 고수산뇨증 (1형 (PH1), 2형 (PH2), 및 3형 (PH3) 포함), 옥살산증, 장성 고수산뇨증, 및 고-옥살레이트 식품 섭취와 관련된 고수산뇨증을 포함한다. 고수산뇨증은 특발성일 수 있다. 높은 옥살레이트 수준은 옥살산칼슘 결석 형성 및 신장 실질 손상을 유발하여 신장 기능의 점진적인 저하를 초래하고 결국 말기 신장 질환을 초래한다. 따라서, 고수산뇨증은 과도한 옥살레이트 생성과 콩팥과 요로에서의 옥살산칼슘 결정의 침착을 초래할 수 있다. 옥살레이트로부터의 신장 손상은 세뇨관 독성, 콩팥에서의 옥살산칼슘 침착, 옥살산칼슘 결석에 의한 소변 폐색의 조합에 의해 야기된다. 과도한 옥살레이트가 더 이상 효과적으로 배설될 수 없기 때문에 손상된 콩팥 기능은 질환을 악화시켜 뼈, 눈, 피부, 및 심장, 및 기타 기관에 옥살레이트의 후속적 축적 및 결정화를 초래하여 심각한 질병과 사망을 야기한다. 신부전 및 말기 신장 질환이 발생할 수 있다. 고수산뇨증에 대한 승인된 약제학적 요법은 없다.
- [0665] "원발성 고수산뇨증 1형 (PH1)"은 간 퍼옥시좀 알라닌-글리옥실레이트 아미노트랜스퍼라제 (AGT) 효소를 암호화하는 AGXT 유전자의 돌연변이로 인한 상염색체 열성 장애이다. AGT는 글리옥실레이트를 글리신으로 대사한다. AGT 활성이 결여되어 있거나 미토콘드리아에 대한 잘못된 표적화는 글리옥실레이트가 옥살레이트로 산화되어 소변으로만 배설될 수 있도록 한다.
- [0666] 콩팥에 의해 배설되기 전에 글리옥실레이트를 옥살레이트로 전환하는 간 퍼옥시좀 효소인 락테이트 데하이드로게나제 (LDH)를 방해하는 것은 고수산뇨증에서 발생하는 병리를 잠재적으로 예방하기 위해 병든 간에서 옥살레이트 합성을 차단하는 하나의 가능한 메커니즘이다. 락테이트 데하이드로게나제 유전자 (*LDHA*) 유전자에 의해 암호화된 LDH는 글리옥실레이트로부터 옥살레이트로의 전환을 촉매한다. LDH 활성의 억제는 옥살레이트 생성을 억제하여 소변의 옥살레이트 수준을 감소시키면서 글리옥실레이트 리덕타제/하이드록시퍼루베이트 리덕타제 (GRHPR)에 의해 글리콜레이트로 전환될 수 있는 글리옥실레이트의 축적을 야기해야 한다. 옥살레이트와 달리, 글리콜레이트는 가용성이며, 소변으로 쉽게 배설된다. 현재 상승된 글리콜레이트 수준의 알려진 부작용은 없다. 따라서, 일부 구현예에서, 일단 억제되면 옥살레이트 생성이 억제되고 글리콜레이트 생성이 증가되는 LDH 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0667] 글리옥실레이트의 산화 생성물인 옥살레이트는 소변으로만 배설될 수 있다. 소변에서 높은 수준의 옥살레이트 ("고수산뇨증")는 고수산뇨증의 증상이다. 따라서, 소변 내 증가된 옥살레이트는 고수산뇨증의 증상이다. 옥살레이트는 칼슘과 결합하여 콩팥 및 방광 결석의 주 성분인 옥살산칼슘을 형성할 수 있다. 콩팥 및 기타 조직에 옥살산칼슘의 침착은 소변에서의 혈액 (혈뇨), 요로 감염, 신장 손상, 말기 신장 질환 등을 유발할 수 있다. 시간 경과에 따라, 혈중 옥살레이트 수준이 상승할 수 있고 옥살산칼슘이 신체 전체의 다른 기관에 침착될 수 있다 (옥살산증 또는 전신성 옥살산증).
- [0668] 본원에 사용된 바와 같이, "표적 서열"은 gRNA의 가이드 서열에 상보성을 갖는 표적 유전자의 핵산 서열을 지칭한다. 표적 서열과 가이드 서열의 상호작용은 RNA-가이드된 DNA 결합제가 표적 서열 내에서 결합하고 잠재적으로 닉킹 또는 절단 (작용제의 활성화에 따름)하도록 지시한다.
- [0669] 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 대상체에서 질환 또는 장애에 대한 치료제의 임의의 투여 또는 적용을 지칭하고, 질환 억제, 이의 발병 억제, 질환의 하나 이상의 증상 완화, 질환 치료, 또는 질환의 하나 이상의 증상 재발 방지를 포함한다. 예를 들어, 고수산뇨증의 치료는 고수산뇨증의 증상 완화를 포함할 수 있다.
- [0670] 본원에 사용된 "옥살레이트의 치료적으로 관련된 감소" 또는 "치료 범위 내의 옥살레이트 수준"이라는 용어는 기준선과 비교하여 소변 옥살레이트 배설물의 30% 초과 감소를 의미한다. 문헌 (Leumann and Hoppe (1999) *Nephrol Dial Transplant* 14:2556-2558 at 2557, second column)을 참조한다. 예를 들어, 치료 범위 내에서 옥살레이트 수준을 달성한다는 것은 기준선으로부터 30% 초과로 소변 옥살레이트를 감소시킴을 의미한다. 일부 구현예에서, "정상 옥살레이트 수준" 또는 "정상 옥살레이트 범위"는 약 80  $\mu\text{g}$ 과 약 122  $\mu\text{g}$  사이의 옥살레이트/mg 크레아티닌이다. 문헌 (Li et al. (2016) *Biochim Biophys Acta* 1862(2):233-239)을 참조한다. 일부 구현예에서, 치료적으로 관련된 옥살레이트의 감소는 정상의 200%, 150%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105%, 또는 100% 미만 또는 그 이내의 수준을 달성한다.
- [0671] 용어 "약" 또는 "대량"은 값이 측정 또는 결정되는 방법에 부분적으로 의존하는 당업자에 의해 결정된 특정 값

에 대한 허용 가능한 오류를 의미한다.

[0672] **II. 조성물**

[0673] **A. 가이드 RNA (gRNA)를 포함하는 조성물**

[0674] 예를 들어, RNA-가이드된 DNA 결합제 (예를 들어, CRISPR/Cas 시스템)와 함께 가이드 RNA를 사용하여 *LDHA* 유전자 내에서 이중-가닥 파괴 (DSB)를 유도하는 데 유용한 조성물이 본원에서 제공된다. 조성물은 고수산노증을 갖거나 가질 것으로 의심되는 대상체에게 투여될 수 있다. 조성물은 증가된 소변 옥살레이트 생산량 또는 감소된 혈청 글리콜레이트 생산량을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. *LDHA* 유전자를 표적화하는 가이드 서열은 표 1의 서열번호 1 내지 84에 나타낸다.

[0675] 표 1의 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192에 나타낸 각각의 가이드 서열은 추가 뉴클레오티드를 추가로 포함하여 예를 들어, 이의 3' 단부에서 가이드 서열 뒤에 하기 예시적인 뉴클레오티드 서열과 함께 crRNA를 형성한다: 5'에서 3' 방향으로 GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (서열번호 200). sgRNA의 경우, 상기 가이드 서열은 추가 뉴클레오티드를 추가로 포함하여 예를 들어, 가이드 서열의 3' 단부 뒤에 하기 예시적인 뉴클레오티드 서열과 함께 sgRNA를 형성한다: 5'에서 3' 방향으로 GUUUUAGAGCUAGAAAUAAGCAAGUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (서열번호 201) 또는 GUUUUAGAGCUAGAAAUAAGCAAGUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (서열번호 203, 4개의 말단 U가 없는 서열번호 201). 일부 구현예에서, 서열 번호 201의 4개의 말단 U는 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 서열번호 201의 4개의 말단 U 중 1, 2 또는 3개만이 존재한다.

[0676] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 가이드 서열 및 헤어핀 영역을 포함하는 "sgRNA의 보존된 부분"을 포함하는 *LDHA* 짧은-단일 가이드 RNA (*LDHA* 짧은-sgRNA)가 제공되고, 여기서, 헤어핀 영역은 적어도 5 내지 10개의 뉴클레오티드 또는 6 내지 10개의 뉴클레오티드가 결여되어 있다. 특정 구현예에서, *LDHA* 짧은-단일 가이드 RNA의 헤어핀 영역은 sgRNA의 보존된 부분과 관련하여 5 내지 10개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 표 2B에서의 뉴클레오티드 H1-1 내지 H2-15가 결여되어 있다. 특정 구현예에서, *LDHA* 짧은-단일 가이드 RNA의 헤어핀 1 영역은 sgRNA의 보존된 부분과 관련하여 5 내지 10개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 표 2B에서의 뉴클레오티드 H1-1 내지 H1-12가 결여되어 있다.

[0677] 예시적인 "sgRNA의 보존된 부분"은 에스. 피로케네스 (*S. pyogenes*) Cas9 ("spyCas9" ("spCas9"로도 지칭됨)) sgRNA의 "보존된 영역"을 나타내는 표 2A에 나타낸다. 제1 행은 뉴클레오티드의 번호매김을 나타내고, 제2 행은 서열 (서열 번호 700)을 나타낸다; 제3 행은 "도메인"을 나타낸다. 문헌 (*Briner AE et al., Molecular Cell* 56:333-339 (2014))은 표적화를 담당하는 "스페이서" 도메인, "하단 줄기", "돌출부", "상단 줄기" (테트라루프를 포함할 수 있음), "넥서스" 및 "헤어핀 1" 및 "헤어핀 2" 도메인 포함하는, "도메인"으로 본원에서 지칭되는 sgRNA의 기능적 도메인을 설명한다. Briner 등의 334쪽, 도 1a를 참조한다.

[0678] 표 2B는 본원에 사용된 sgRNA의 도메인의 개략도를 제공한다. 표 2B에서, 영역 사이의 "n"은 뉴클레오티드의 가변 수, 예를 들어, 0 내지 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상을 나타낸다. 일부 구현예에서, n은 0과 같다. 일부 구현예에서, n은 1과 같다.

[0679] 일부 구현예에서, *LDHA* sgRNA는 에스. 피로겐 (*S. pyogene*) Cas9 ("spyCas9") 또는 spyCas9 등가물로부터 기원한다. 일부 구현예에서, sgRNA는 에스. 피로겐으로부터 기원하지 않는다 ("비-spyCas9"). 일부 구현예에서, 5 내지 10개의 뉴클레오티드 또는 6 내지 10개의 뉴클레오티드는 연속적이다.

[0680] 일부 구현예에서, *LDHA* 짧은-sgRNA는 표 2A에 나타낸 바와 같이 에스. 피로겐 Cas9 ("spyCas9") sgRNA의 보존된 부분의 적어도 뉴클레오티드 54 내지 58 (AAAAA)이 결여되어 있다. 일부 구현예에서, *LDHA* 짧은-sgRNA는, 예를 들어, 쌍별 또는 구조적 정렬에 의해 결정된 바와 같이 spyCas9의 보존된 부분의 뉴클레오티드 54 내지 58 (AAAAA)에 상응하는 뉴클레오티드가 적어도 결여된 비-spyCas9 sgRNA이다. 일부 구현예에서, 비-spyCas9 sgRNA는 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) Cas9 ("saCas9") sgRNA이다.

[0681] 일부 구현예에서, *LDHA* 짧은-sgRNA는 spyCas9 sgRNA의 보존된 부분의 적어도 뉴클레오티드 54 내지 61 (AAAAAGUG)이 결여되어 있다. 일부 구현예에서, *LDHA* 짧은-sgRNA는 spyCas9 sgRNA의 보존된 부분의 뉴클레오티드 53 내지 60 (GAAAAAGU)이 적어도 결여되어 있다. 일부 구현예에서, *LDHA* 짧은-sgRNA는 spyCas9 sgRNA의 보존된 부분의 뉴클레오티드 53 내지 60 (GAAAAAGU) 또는 뉴클레오티드 54 내지 61 (AAAAAGUG)의 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 뉴클레오티드, 또는, 예를 들어, 쌍별 또는 구조적 정렬에 의해 결정된 바와 같이 비-spyCas9 sgRNA

의 보존된 부분의 상응하는 뉴클레오티드가 결여되어 있다.

[0682] 일부 구현예에서, sgRNA는 서열번호 1 내지 146의 가이드 서열 중 임의의 하나 및 추가 뉴클레오티드를 포함하여 예를 들어, 이의 3' 단부에서 가이드 서열 뒤에 하기 예시적인 뉴클레오티드 서열과 함께 crRNA를 형성한다: 5'에서 3' 방향으로 GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC (서열번호 202). 서열번호 202는 야생형 가이드 RNA 보존된 서열과 관련하여 8개의 뉴클레오티드가 결여되어 있다: GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUAAAAUAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (서열번호 203).

[0683] [표 1] 인간 및 사이노몰구스 원숭이에 대한 LDHA 표적화된 가이드 서열 및 검색체 좌표

가이드 ID	가이드 서열	예시적인 계층 좌표 ("Hs"는 인간을 나타내고; "Cyno"는 사이노몰구스 원숭이를 나타내고; 지시가 없으면 인간이다)	서열번호
G012089	ACAUAGACCUACCUUAAUCA	chr11:18405564-18405584	1
G012090	AAAUAACUUAUGCUUACCAC	Hs: chr11:18403010-18403030 Cyno: chr14:49278339-49278359	2
G012091	AUGCAGUCAAAAGCCUCACC	chr11:18401009-18401029	3
G012092	UCAGGGUCUUACGGAAUAA	chr11:18407112-18407132	4
G012093	CCUAUCAUACAGUGCUUAUG	chr11:18405436-18405456	5
G012094	CCGAUCCGUUACCUAAUGG	chr11:18402924-18402944	6
G012095	UAGACCUACCUUAAUCAUGG	chr11:18405561-18405581	7
G012096	UACAGAGAGUCCAUAAGCCC	chr11:18405486-18405506	8
G012097	CUUUUAGUGCCUGUAUGGAG	Hs: chr11:18403686-18403706 Cyno: chr14:49277655-49277675	9
G012098	CCCGAUUCCGUUACCUAAUG	chr11:18402923-18402943	10
G012099	GGCUGGGGCACGUCAGCAAG	chr11:18400876-18400896	11
G012100	CCCCAUUAGGUAACGGAAUC	chr11:18402926-18402946	12
G012101	AAGCUGGUAUUAUCACGGC	Hs: chr11:18400859-18400879 Cyno: chr14:49280125-49280145	13
G012103	UACACUUUGGGGAUCCAAA	chr11:18407244-18407264	14
G012104	AUUUGAUGUCUUUAGGACU	chr11:18399414-18399434	15
G012105	CUCCAAGCUGGUAUUAUCA	Hs: chr11:18400855-18400875 Cyno: chr14:49280129-49280149	16
G012106	GUCCAUAUUGGCAACUCUAA	chr11:18396835-18396855	17
G012107	GGCUACACAUCUGGGCUAU	chr11:18405473-18405493	18
G009440	UACCUUCAUUAAGAUACUGA	chr11:18396951-18396971	19
G012108	AGCCCGAUUCCGUUACCUAA	chr11:18402921-18402941	20
G012109	GCUUUCCCCCAUUAAGGUA	chr11:18402933-18402953	21
G012110	UACGCGGACCAAAUUAAGA	Hs: chr11:18400909-18400929 Cyno: chr14:49280075-49280095	22
G012111	UAUUUCUUUAGUGCCUGUA	chr11:18403681-18403701	23
G012112	AGCUGGUAUUAUCACGGCU	Hs: chr11:18400860-18400880 Cyno: chr14:49280124-49280144	24
G012113	GCUGGUAUUAUCACGGCUG	Hs: chr11:18400861-18400881 Cyno: chr14:49280123-49280143	25
G012114	GCUGGGCACGUCAGCAAGA	chr11:18400877-18400897	26
G012115	CUUUAUCAGUCCUAAAUCU	Hs: chr11:18403748-18403768 Cyno: chr14:49277593-49277613	27
G012116	GCCC GAUCCGUUACCUAAU	chr11:18402922-18402942	28
G012117	UUUCAUCUUCAGGGUCUUUA	chr11:18407104-18407124	29
G012118	ACAACUGUAUUCUUAUUCUG	Hs: chr11:18396899-18396919 Cyno: chr14:49282661-49282681	30
G012119	CAUUAAGAUACUGAUGGCAC	Hs: chr11:18396945-18396965 Cyno: chr17:59812521-59812541	31
G012120	UUUAGGGACUGAUAAGUA	Hs: chr11:18403751-18403771	32

[0684]

		Cyno: chr14:49277590-49277610	
G012121	CUGAUAAGAUAGGAACAG	Hs. chr11:18403759-18403779 Cyno: chr14:49277582-49277602	33
G012122	UUACCUAUGGGGAAAGGC	chr11:18402933-18402953 Hs. chr11:18403701-18403721	34
G012123	UGGAGUGGAAUGAUGUUGC	Cyno: chr14:49277640-49277660 Hs. chr11:18403749-18403769	35
G012124	UCUUUAUCAGUCCUAAAUC	Cyno: chr14:49277592-49277612	36
G012125	UCCGUUACCUAAUGGGGAA	chr11:18402929-18402949	37
G012126	UAUCUGCACUCUUCUCAA	chr11:18407226-18407246	38
G012127	UACCUAUGGGGAAAGGCU	chr11:18402934-18402954 Hs. chr11:18400860-18400880 Cyno: chr14:49280124-49280144	39
G012128	AGCCGUGAUAUGACCAGCU	chr11:18402927-18402947	40
G012129	CCCCAUUAGGUAACGGAU	chr11:18407262-18407282	41
G012130	UUUAAAUUGCAGCUCCUUU	chr11:18396862-18396882	42
G012131	GCUGAUUUAAUUCUUA	Hs. chr11:18403698-18403718 Cyno: chr14:49277643-49277663	43
G012132	ACAUUCAUUCCACUCCAUC	Hs. chr11:18405553-18405573 Cyno: chr12:38488548-38488568	44
G012133	CCUUAAUCAUGGUGAAACU	chr11:18405554-18405574	45
G012134	ACCUAAUCAUGGUGAAAC	chr11:18399529-18399549	46
G012135	CCUUUGCCAGAGACAAUCUU	chr11:18407193-18407213	47
G012136	GAAGGUGACUCUGACUUCUG	chr11:18402894-18402914	48
G012137	UAUUGGAAGCGGUGCAUUC	chr11:18407190-18407210	49
G012138	AAGUCAGAGUACCUUCACA	chr11:18407199-18407219	50
G012139	GACUCUGACUUCUGAGGAAG	chr11:18402891-18402911 Hs. chr11:18402819-18402839 Cyno: chr14:49278530-49278550	51
G012140	UGCAACCGCUCCAUAACA	chr11:18407095-18407115	52
G012141	UAUUUCUCCUUUUCAUAG	Cyno: chr14:49274629-49274649	53
G012142	UUUUUUCAUUUCAUCUCA	chr14:49279975-49279995 Cyno: chr14:49279996-49280016 Hs. chr11:18400988-18401008	54
G012143	ACCAAAGUAGUCACUGUCA	chr14:49282754-49282774	55
G012144	ACGCAGUAAAAGGCUCACC	chr14:49283162-49283182 Cyno: chr14:49283034-49283054 Hs. chr11:18396528-18396548	56
G012145	UUGCUUAUGUUCAAAUC	Cyno: chr14:49282959-49282979 Hs. chr11:18396603-18396623	57
G012146	UUCUUUUUAUAGAUUCCUUC	Cyno: chr14:49283037-49283057 Hs. chr11:18396525-18396545	58
G012147	UCGAGCUUUGUGGCAGUUAG	Cyno: chr14:49282965-49282985 Hs. chr11:18396597-18396617	59
G012148	UUGGGUUAAUAAACCGCGA	chr14:49283141-49283161 Cyno: chr14:49282981-49283001 Hs. chr11:18396581-18396601	60
G012149	UGAAGGCCAUACCUUAGCG	chr14:49283021-49283041 Cyno: chr14:49283036-49283056 Hs. chr11:18396526-18396546	61
G012150	CGGUUUUAUAAACCCCAAGUG	chr14:49283186-49283206	62
G012151	CCCAUACCUAAGCGUGGAAA		63
G012152	GGUUUUUCUGCACGUACCUC		64
G012153	GAAAAGGAUAUCGACGUUU		65
G012154	ACCGCAUGGGUGAGCCUC		66
G012155	GCGGUUAUUAACCCCAAGU		67
G012156	ACCGCACGUUCAGUGCCUU		68

[0685]

G012158	GGAAAAGGAUAUUCGACGUU	Cyno: chr14:49282980-49283000 Hs: chr11:18396582-18396602	69
G012159	GUGUAAGUAUAGCCUCCUGA	Cyno: chr14:49283003-49283023 Hs: chr11:18396559-18396579	70
G012160	GAUAUCCUUUUCCACGCUA	Cyno: chr14:49282974-49282994 Hs: chr11:18396588-18396608	71
G012161	GCGAUGGGUGAGCCUCAGG	chr14:49283018-49283038	72
G012162	GGAAAGGCCAGCCCACUUG	Cyno: chr14:49283051-49283071 Hs: chr11:18396511-18396531	73
G012163	CACCGCACGCUUCAGUGCCU	chr14:49283187-49283207	74
G012164	UGCACACAAAGCUCGAGCCCA	chr14:49283167-49283187	75
G012165	GGUGUAAGUAUAGCCUCCUG	Cyno: chr14:49283002-49283022 Hs: chr11:18396560-18396580	76
G012166	UCCUGAGGGCUCACCCAUCCG	chr14:49283017-49283037	77
G012167	AGGAAAGGCCAGCCCCACUU	Cyno: chr14:49283052-49283072 Hs: chr11:18396510-18396530	78
G012168	UUUAUAAACCCCAAGUGGGGC	Cyno: chr14:49283041-49283061 Hs: chr11:18396521-18396541	79
G012169	GAGGAAAGGCCAGCCCACU	Cyno: chr14:49283053-49283073 Hs: chr11:18396509-18396529	80
G012170	GCUCAAGUGAUUCUUGUCUG	chr14:49283072-49283092	81
G012171	CCUGGCUGUGUCCUUGCUGU	Cyno: chr14:49283105-49283125 Hs: chr11:18396457-18396477	82
G012172	CGCGGUUUUAUAAACCCCAAG	Cyno: chr14:49283035-49283055 Hs: chr11:18396527-18396547	83
G012173	UGGGGUUAUAAACCGCGAU	Cyno: chr14:49283033-49283053 Hs: chr11:18396529-18396549	84
G015538	UUUCCCAAAAACCGUGUUAU	Cyno: chr14:49278472-49278492	100
G015539	GAAAGAGGUUCACAAGCAGG	Cyno: chr14:49277560-49277580	101
G015540	GUGGAAAGAGGUUCACAAGC	Cyno: chr14:49277563-49277583	102
G015541	GAGAUGAUGGAUCUCCAACA	Cyno: chr12:38487918-38487938 Hs: chr11:18399484-18399504	103
G015542	UAAGGAAAAGGCGUCCAUGU	Cyno: chr17:59812615-59812635	104
G015543	UGUAACUGCAAACUCCAAGC	Cyno: chr14:49280141-49280161	105
G015544	CUUCAAUAACACGGUUUUU	Cyno: chr14:49278466-49278486	106
G015545	AAAAACCGUGUUAUUGGAAG	Cyno: chr14:49278466-49278486	107
G015546	GUUCACCCAUAUAGCUGUCA	Cyno: chr14:49278391-49278411	108
G015547	UUCACCCAUAAGCUGUCAU	Cyno: chr14:49278390-49278410 Hs: chr11:18402959-18402979	109
G015548	ACCCAUAAGCUGUCAUGGG	Cyno: chr14:49278387-49278407	110
G015549	UGGAAUCUCCAUGUUCCCA	Cyno: chr14:49278359-49278379	111
G015550	AGAGUAUAUGAAGAUAUCUU	Cyno: chr12:38488514-38488534	112
G015551	GCUGAUUCAUAAUCUUCUAA	Cyno: chr14:49282698-49282718	113
G015552	CAAAUUGAAGGGAGAGAUGA	Cyno: chr12:38487905-38487925	114
G015553	UCUUUGGUGUUCUAAAGGAAA	Cyno: chr12:38487947-38487967	115
G015554	CAAUAAGCAACUUGCAGUUC	Cyno: chr14:49280006-49280026	116
G015555	ACAAUAAGCAACUUGCAGUU	Cyno: chr14:49280005-49280025	117
G015556	GCUUUAUGUUUCAAAUCCAG	Cyno: chr12:38488136-38488156	118
G015557	ACUUCCAAUAACACGGUUUU	Cyno: chr14:49278465-49278485	119
G015558	CCCAUUAAGCUGUCAUGGGU	Cyno: chr14:49278386-49278406	120
G015559	UCCACUCCAUAACAGGCACAC	Cyno: chr12:38488327-38488347	121

[0686]

G015560	AAGACUCUGCACCCAGAUUU	Cyno: chr14:49277607-49277627	122
G015561	AGACUCUGCACCCAGAUUUA	Cyno: chr14:49277606-49277626 Hs: chr11:18403735-18403755	123
G015562	CCAGUUUCCACCAUGAUUAA	Cyno: chr12:38488546-38488566	124
G015563	ACCAUGAUUAAGGGUCUCUA	Cyno: chr12:38488555-38488575	125
G015564	AUAGAGACCCUUAUUAUCAUGG	Cyno: chr12:38488556-38488576	126
G015565	UCCAUGAGACCCUUAUUAUCA	Cyno: chr12:38488559-38488579	127
G015566	UAAGGGUCUCUAUGGAAUAA	Cyno: chr12:38488563-38488583	128
G015567	AGAAUAGGAACAGUGGAAAG	Cyno: chr14:49277575-49277595	129
G015568	CAGAAUAAGAUUACAGUUGU	Cyno: chr14:49282661-49282681	130
G015569	AGAAUAAGAUUACAGUUGUU	Cyno: chr14:49282660-49282680	131
G015570	AACAACUGUAAUUCUUAUUCU	Cyno: chr14:49282660-49282680 Cyno: chr14:49282659-49282679	132
G015571	GAUAUAGAUUACAGUUGUUG	Hs: chr11:18396901-18396921	133
G015572	CAACAACUGUAAUUCUUAUUC	Cyno: chr14:49282659-49282679	134
G015573	AAGAUUACAGUUGUUGGGGU	Cyno: chr14:49282655-49282675	135
G015574	GUUGUUGGGGUUGGUGUCUGU	Cyno: chr14:49282646-49282666	136
G015575	UGCCAUCAGUAUCUUAUUGA	Cyno: chr17:59812522-59812542	137
G015576	GUCCUUCAUUAAGAUACUGA	Cyno: chr17:59812527-59812547	138
G015577	CAGUAUCUUAUUGAAGGACU	Cyno: chr17:59812528-59812548	139
G015578	UGUCAUCGAAAGACAAAUUGA	Cyno: chr12:38487893-38487913	140
G015579	GUCAUCGAAAGACAAAUUGAA	Cyno: chr12:38487894-38487914	141
G015580	AGACAAUCUUGGUGUUCUA	Cyno: chr12:38487953-38487973	142
G015581	AGAACACCAAGAUUGUCUC	Cyno: chr12:38487954-38487974	143
G015582	GGCUGGGGCACGUAACAAG	Cyno: chr14:49280108-49280128	144
G015583	GCUGGGGCACGUAACAAGA	Cyno: chr14:49280107-49280127	145
G015584	GGGAGAAAGCCGUCUUAU	Cyno: chr14:49280087-49280107	146
G015585	UAAAGAUGUACACGUUACGC	Cyno: chr14:49280060-49280080	147
G015586	GGGUCUGAUUUUACAACA	Cyno: chr14:49280026-49280046 Cyno: chr14:49278496-49278516	148
G015587	UACGUGGCUUGGAAGAUAAAG	Hs: chr11:18402853-18402873	149
G015588	ACUUAUCUCCAAGCCACGU	Cyno: chr14:49278495-49278515	150
G015589	UGCAACCACUCCAUAACA	Cyno: chr14:49278458-49278478	151
G015590	AGCCAGAUUCCGUUACCUGA	Cyno: chr14:49278428-49278448	152
G015591	GCCAGAUUCCGUUACCUGAU	Cyno: chr14:49278427-49278447	153
G015592	CCAGAUUCCGUUACCUGAUG	Cyno: chr14:49278426-49278446	154
G015593	CCCCAUCAGUUAACGGAAUC	Cyno: chr14:49278423-49278443	155
G015594	CCCACCAUGACAGCUUAAU	Cyno: chr14:49278383-49278403 Hs: chr11:18402966-18402986	156
G015595	ACCCACCAUGACAGCUUAA	Cyno: chr14:49278382-49278402	157
G015596	AGCUGUCAUGGGUGGUCCU	Cyno: chr14:49278379-49278399	158
G015597	GCUGUCAUGGGUGGUCCU	Cyno: chr14:49278378-49278398	159
G015598	CUGUCAUGGGUGGUCCUUG	Cyno: chr14:49278377-49278397	160
G015599	GGGUGGUCCUUGGGGAACA	Cyno: chr14:49278370-49278390	161
G015600	GAGAUUCCAGUGGCCUGUA	Cyno: chr12:38488318-38488338	162
G015601	UCCAGUGUGCCUGUAUGGAG	Cyno: chr12:38488323-38488343	163

[0687]

G015602	AUCUGGGUGCAGAGUCUUA	Cyno: chr14:49277609-49277629	164
G015603	AAUCUGGGUGCAGAGUCUUC	Cyno: chr14:49277608-49277628	165
G015604	UAUGAGGUGAUCAAACUCAA	Cyno: chr12:38488447-38488467 Hs: chr11:18405452-18405472	166
G015605	UGGACUCUCUGUAGCAGAUU	Cyno: chr12:38488488-38488508	167
G015606	CCCAGUUUCCACCAUGAUUA	Cyno: chr12:38488545-38488565	168
G015607	UGGGGUUGGUGCUGUUGGCA	Cyno: chr12:38487815-38487835	169
G015608	GAACACCAAAGAUUGUCUCU	Cyno: chr17:59812635-59812655	170
G015609	CAGAUUCCGUUACCUGAUGG	Cyno: chr14:49278425-49278445	171
G015610	UUACCUAGUGGGGAAAGAC	Cyno: chr14:49278416-49278436	172
G015611	GUCUUUCCCCAUCAGGUAA	Cyno: chr14:49278416-49278436	173
G015612	UACCUAGUGGGGAAAGACU	Cyno: chr14:49278415-49278435	174
G015613	CUCCCAGUCUUUCCCCAUC	Cyno: chr14:49278410-49278430	175
G015614	AACUCAAAGGCUACACAUCC	Cyno: chr17:59813145-59813165	176
G015615	ACUCAAAGGCUACACAUCU	Cyno: chr17:59813146-59813166	177
G015616	GGCUACACAUCUUGGGCAU	Cyno: chr17:59813153-59813173	178
G015617	UACAGAGAGUCCAAUGGCC	Cyno: chr17:59813166-59813186	179
G015618	AUCUGCUACAGAGAUCCAA	Cyno: chr17:59813172-59813192	180
G015619	CCCUAAAUCAUGGUGGAAAC	Cyno: chr12:38488549-38488569	181
G015620	CCUUGCAUUUUGGGACAGAA	Cyno: chr17:59813291-59813311	182
G015621	CCAUCUGUCCCAAAAUACA	Cyno: chr17:59813294-59813314	183
G015622	AGUGGAUAUCUUGACCUACG	Cyno: chr14:49278512-49278532	184
G015623	AUAUCUUGACCUACGUGGCU	Cyno: chr14:49278507-49278527	185
G015624	UAUUGGAAGUGGUUGCAAUC	Cyno: chr14:49278455-49278475	186
G015625	UCUUUCCAGAGACAUCUU	Cyno: chr17:59812643-59812663	187
G015626	GGUGGUUGAGAGUCUUAUG	Cyno: chr17:59813116-59813136	188
G015627	CCUCAGUGUCCUUGCAUUU	Cyno: chr17:59813281-59813301	189
G015628	CUCAGUGUCCUUGCAUUU	Cyno: chr17:59813282-59813302	190
G015629	CCAAAUGCAAGGAACACUG	Cyno: chr17:59813284-59813304	191
G015630	ACGUAGGUC AAGAUUCCAC	Cyno: chr12:38488155-38488175	192

[0688]

표 2: LDHA 표적화된 gRNA 및 sgRNA 명명법 및 서열

가이드 ID (sgRNA)	가이드 ID (crRNA)	sgRNA 서열 - 비변형된	서열 번호	sgRNA 서열 - 변형된	서열 번호
G012089	CR0011780	ACAUAGACCUACCCUUAUCAGUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1001	mA*mC*mA*UAGACCUACCCUUAUCAGUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmG mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2001
G012093	CR0011784	CCUAUCAUACAGUGCUUAGGUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1005	mC*mC*mU*AUCAUACAGUGCUUAGGUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2005
G012095	CR0011786	UAGACCUACCCUUAUCAGUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1007	mU*mA*mG*ACCUACCUUAUCAGUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2007
G012096	CR0011787	UACAGAGAGUCCAAUAGCCCGUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1008	mU*mA*mC*AGAGAGUCCAAUAGCCCGUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2008
G012103	CR0011793	UACCUUUGGGGAUCCAAAUUUAGAGGCUAGAAA AGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU AAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1014	mU*mA*mC*ACUUUGGGGAUCCAAAUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2014
G012111	CR0011801	UAUUUUUUUAGUGCCUGUAGUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1023	mU*mA*mU*UUUUUUUAGUGCCUGUAGUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2023
G012115	CR0011805	CUUUUACAGUCCCUAAAUCUUUUUAGAGGCUAGAAA AGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCACUU AAAAAGUGGCACCGAGUCGGUCUUUU	1027	mC*mU*mU*UUUUUACAGUCCCUAAAUCUUUUUAGAGGCUAGAAA mAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGCUAUCAmUmGm mGmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmGmAmGmUmCmGmUmGmCmU mU*mU*mU	2027

G012120	CR0011 810	UUUAGGGACUGAUAAGAUAUUUUUAGAGGCUAGAAA AGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG AAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1032	mU*mU*mU*AGGACUGAUAAAAGUUAUUUAGAGmGmAmA mAmUmAmCmCAAGUUAAAUAAGGCUUAGCCGUUAUCAmCmUmUmG mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmCmGmUmCmGmUmGmCmU *mU*mU*mU	2032
G012133	CR0011 823	CCUUAUCAGUGGGAACACUUUUUAGAGGCUAGAAA AGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG AAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1045	mC*mC*mU*UAUAUCUUGGUGGAAAAGUUAUUUAGAGmGmAmA mAmUmAmCmCAAGUUAAAUAAGGCUUAGCCGUUAUCAmCmUmUmG mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmCmGmUmCmGmUmCmGmCmU *mU*mU*mU	2045
G012136	CR0011 826	GAAGGUGACUCUGACUCUCUGUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1048	mG*mA*mA*GGUGACUCUGACUCUCUUUUUAGAGmGmAmA mAmUmAmCmCAAGUUAAAUAAGGCUUAGCCGUUAUCAmCmUmUmG mAmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmCmGmUmCmGmUmCmGmCmU* mU*mU*mU	2048
G012151	CR0011 840	CGGUUAUUAACCCCAAGUGGCUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1063	mC*mG*mG*UUUAUUAAACCCCAAGUG UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2063
G012155	CR0011 844	ACCGAUGGGUGAGCCCUUCUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1067	mA*mC*mC*CGAUGGGUGAGCCCUUC UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2067
G012157	CR0011 846	ACCGACGGUUCAGUGCCUUGUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1069	mU*mC*mC*GCAGUUGGGUGAGCCCUUC UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2069
G012159	CR0011 848	GUGUAAGUUAAGCCUUCUGAUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1071	mG*mU*mG*UAAGUUAAGCCUUCUGA UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2071
G012162	CR0011 851	GGAAGCCACGCCACUUGUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1074	mG*mG*mA*AAAGCCACGCCACUUG UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2074
G012164	CR0011 853	UGCCCAAAGUCGAGCCCAUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1076	mU*mG*mC*CAAAAAGUCGAGCCCA UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2076
G012165	CR0011 854	GGUUAAGUUAAGCCUUCUGUUUUUAGAGGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGCCGUUAUCAACUUG GAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGUUUU	1077	mG*mG*mU*GUUAAGUUAAGCCUUCUG UUUUUAGAGmGmCmUmAmAmAmAmUmAmGmCmCAAGUUAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAmCmUmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmCmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU	2077

[0690]



표 2A (spyCas9 sgRNA 의 보존된 부분; 서열번호 400)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
G	U	U	U	U	A	G	A	G	C	U	A	G	A	A	A	U	A	G	C	A	A	G	U	U	A	A	A	A	U		
LS1-LS6							B1-B2			US1-US12										B2-B6						LS7-LS12					

31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	A	G	G	C	U	A	G	U	C	C	G	U	U	A	U	C	A	A	C	U	U	G	A	A	A	A	A	G	U
H1-1 내지 H1-12																													

역서스

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
G	G	C	A	C	C	G	A	G	U	C	G	G	U	G	C
H2-1 내지 H2-15															
N															

[0692]

[0693] 표 2B

5' 말단 (n)									
	LS1-6	하단 줄기							
	B1-2	물결부	n						
			n						
	US1-12	상단 줄기							
			n						
	B3-6	물결부							
			n						
									n

	LS7-12	하단 줄기							
			n						
	N1-18	백서스							
			n						
	H1-1 내지 H1-12	헤어핀 1							
			n						
	H2-1 내지 H2-15	헤어핀 2							
			n						
									3' 말단

[0694]

[0695]

일부 구현예에서, 본 발명은 뉴클레아제 (예를 들어, Cas 뉴클레아제, 예컨대 Cas9)일 수 있는 RNA-가이드된 DNA 결합체를 *LDHA*의 표적 DNA 서열로 지시하는 가이드 서열을 포함하는 하나 이상의 가이드 RNA (gRNA)를 포함하는 조성물을 제공한다. gRNA는 표 1에 나타낸 가이드 서열을 포함하는 crRNA를 포함할 수 있다. gRNA는 표 1에 나타낸 가이드 서열의 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 crRNA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, gRNA는 표 1에 나타낸 가이드 서열의 적어도 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드와 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 crRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, gRNA는 표 1에 나타낸 가이드 서열과 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 crRNA를 포함한다. gRNA는 trRNA를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 각각의 조성물 및 방법 구현예에서, crRNA 및 trRNA는 단일 RNA (sgRNA)로서 회합될 수 있거나, 개별 RNA (dgrNA) 상에 있을 수 있다. sgRNA의 맥락에서, crRNA 및 trRNA 조성은, 예를 들어, 포스포디에스테르 결합 또는 다른 공유 결합을 통해 공유적으로 연결될 수 있다.

- [0696] 본원에 기재된 각각의 조성물, 용도 및 방법 구현예에서, 가이드 RNA는 "이중 가이드 RNA" 또는 "dgRNA"로서 2개의 RNA 분자를 포함할 수 있다. dgRNA는, 예를 들어, 표 1에 나타난 가이드 서열을 포함하는 crRNA를 포함하는 제1 RNA 분자 및 trRNA를 포함하는 제2 RNA 분자를 포함한다. 제1 및 제2 RNA 분자는 공유적으로 연결되지 않을 수 있지만 crRNA와 trRNA의 일부 사이의 염기 쌍을 통해 RNA 듀플렉스를 형성할 수 있다.
- [0697] 본원에 기재된 각각의 조성물, 용도 및 방법 구현예에서, 가이드 RNA는 "단일 가이드 RNA" 또는 "sgRNA"로서 단일 RNA 분자를 포함할 수 있다. sgRNA는 trRNA에 공유적으로 연결된 표 1에 나타난 가이드 서열을 포함하는 crRNA (또는 이의 일부)를 포함할 수 있다. sgRNA는 표 1에 나타난 가이드 서열의 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, crRNA 및 trRNA는 링커를 통해 공유적으로 연결된다. 일부 구현예에서, sgRNA는 crRNA와 trRNA 일부 사이의 염기 쌍을 통해 줄기-루프 구조를 형성한다. 일부 구현예에서, crRNA 및 trRNA는 포스포디에스테르 결합이 아닌 하나 이상의 결합을 통해 공유적으로 연결된다..
- [0698] 일부 구현예에서, trRNA는 자연-발생 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래된 trRNA 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, trRNA는 절단되거나 변형된 야생형 trRNA를 포함한다. trRNA의 길이는 사용된 CRISPR/Cas 시스템에 따라 다르다. 일부 구현예에서, trRNA는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 또는 100개 초과 뉴클레오티드를 포함하거나 이루어진다. 일부 구현예에서, trRNA는, 예를 들어, 하나 이상의 헤어핀 또는 줄기-루프 구조, 또는 하나 이상의 돌출부 구조와 같은 특정 2차 구조를 포함할 수 있다.
- [0699] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열 번호 1 내지 84 중 임의의 하나의 가이드 서열을 포함하는 하나 이상의 가이드 RNA를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0700] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나를 포함하는 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타난 이의 변형된 버전을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0701] 하나의 양상에서, 본 발명은 서열 번호 1 내지 84의 임의의 핵산과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열을 포함하는 gRNA를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0702] 다른 구현예에서, 상기 조성물은 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 2개 이상으로부터 선택된 가이드 서열을 포함하는 적어도 하나, 예를 들어, 적어도 2개의 gRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 서열번호 1 내지 84의 임의의 핵산과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일한 가이드 서열을 각각 포함하는 적어도 2개의 gRNA를 포함한다.
- [0703] 본 발명의 가이드 RNA 조성물은 *LDHA* 유전자에서 표적 서열을 인식 (예를 들어, 하이브리드화)하도록 디자인된다. 예를 들어, *LDHA* 표적 서열은 절단되고 가이드 RNA를 포함하는 제공된 Cas 클리바세에 의해 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합체, 예컨대 Cas 클리바세는 가이드 RNA에 의해 *LDHA* 유전자의 표적 서열로 지시될 수 있고, 여기서, 가이드 RNA의 가이드 서열은 표적 서열과 혼성화하고 RNA-가이드된 DNA 결합체, 예컨대 aCas 클리바세는 표적 서열을 절단한다.
- [0704] 일부 구현예에서, 하나 이상의 가이드 RNA의 선택은 *LDHA* 유전자 내의 표적 서열에 기반하여 결정된다.
- [0705] 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 유전자의 특정 영역에서의 돌연변이 (예를 들어, 뉴클레아제-매개된 DSB의 결과로서 발생하는 인텔로부터 초래되는 프레임 시프트 돌연변이)는 유전자의 다른 영역에서의 돌연변이보다 덜 관용성일 수 있으므로 DSB의 위치는 결과적으로 발생할 수 있는 단백질 녹다운의 양 또는 유형에서 중요한 요소이다. 일부 구현예에서, *LDHA* 내의 표적 서열에 상보적이거나 상보성을 갖는 gRNA는 RNA-가이드된 DNA 결합체를 *LDHA* 유전자의 특정 위치로 지시하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, gRNA는 *LDHA*의 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 엑손 6, 엑손 7 또는 엑손 8에서 표적 서열에 상보적이거나 상보성을 갖는 가이드 서열을 갖도록 디자인된다.
- [0706] 일부 구현예에서, 가이드 서열은 인간 *LDHA* 유전자에 존재하는 표적 서열과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 또는 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 가이드 RNA의 가이드 서열에 상보적일 수 있다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA의 가이드 서열과 이의 상응하는 표적 서열 사이의 상보성 또는 동일성의 정도는 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%일 수 있다. 일부 구현예에서, gRNA의 표적 서열 및 가이드 서열은 100% 상보적이거나 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, gRNA의 표적 서열 및 가이드

드 서열은 적어도 하나의 불일치를 포함할 수 있다. 예를 들어, gRNA의 표적 서열 및 가이드 서열은 1, 2, 3, 또는 4개의 불일치를 포함할 수 있고, 여기서, 가이드 서열의 총 길이는 20이다. 일부 구현예에서, gRNA의 표적 서열 및 가이드 서열은 1 내지 4개의 불일치를 포함할 수 있고, 여기서, 가이드 서열은 20개의 뉴클레오티드이다.

[0707] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제형은 본원에 기재된 Cas 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 포함하는 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합제를 암호화하는 ORF를 포함하는 mRNA가 제공, 사용 또는 투여된다.

[0708] **B. 변형된 gRNA 및 mRNA**

[0709] 일부 구현예에서, gRNA는 화학적으로 변형된다. 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함하는 gRNA는 "변형된" gRNA 또는 "화학적으로 변형된" gRNA로 불리고, 표준 (canonical) A, G, C 및 U 잔기 대신에 또는 이에 추가하여 사용되는 하나 이상의 비-천연 및/또는 자연 발생 성분 또는 배열의 존재를 설명한다. 일부 구현예에서, 변형된 gRNA는 비-표준 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드로 합성되며, 본원에서는 "변형된"으로 불린다. 변형된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 포스포디에스테르 골격 연결에서 비-연결 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 다 및/또는 연결 포스페이트 산소 중 하나 이상의 변경, 예를 들어, 대체 (예시적인 골격 변형); (ii) 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당 상의 2' 하이드록실의 변경, 예를 들어, 대체 (예시적인 당 변형); (iii) "데오스포" 링커로 포스페이트 모이어티의 대규모 대체 (예시적인 골격 변형); (iv) 비-표준 핵염기를 포함하는 자연 발생 핵염기의 변형 또는 대체 (예시적인 염기 변형); (v) 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형 (예시적인 골격 변형); (vi) 올리고뉴클레오티드의 3' 단부 또는 5' 단부의 변형, 예를 들어, 말단 포스페이트 기의 제거, 변형 또는 대체, 또는 모이어티, 캡 또는 링커의 접합 (그러한 3' 또는 5' 캡 변형은 당 및/또는 골격 변형을 포함할 수 있음); 및 (vii) 당의 변형 또는 대체 (예시적인 당 변형).

[0710] 상기 열거된 것과 같은 화학적 변형을 조합하여 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 변형을 가질 수 있는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 (집합적으로 "잔기")를 포함하는 변형된 gRNA 및/또는 mRNA를 제공할 수 있다. 예를 들어, 변형된 잔기는 변형된 당 및 변형된 핵염기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, gRNA의 모든 염기는 변형되는데, 예를 들어, 모든 염기는 변형된 포스페이트 기, 예컨대 포스포로티오에이트 기를 갖는다. 특정 구현예에서, gRNA 분자의 포스페이트 기의 전부 또는 실질적으로 전부는 포스포로티오에이트 기로 대체된다. 일부 구현예에서, 변형된 gRNA는 RNA의 5' 단부에 또는 그 근처에 적어도 하나의 변형된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 gRNA는 RNA의 3' 단부에 또는 그 근처에 적어도 하나의 변형된 잔기를 포함한다.

[0711] 일부 구현예에서, gRNA는 1, 2, 3개 이상의 변형된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 gRNA에서 위치의 적어도 5% (예를 들어, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%)는 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드이다.

[0712] 비변형된 핵산, 예를 들어, 세포내 뉴클레아제 또는 혈청에서 발견되는 것들에 의해 분해되기 쉬울 수 있다. 예를 들어, 뉴클레아제는 핵산 포스포디에스테르 결합을 가수분해할 수 있다. 따라서, 하나의 양상에서, 본원에 기재된 gRNA는, 예를 들어, 세포내 또는 혈청-기반 뉴클레아제에 대한 안정성을 도입하기 위해 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 변형된 gRNA 분자는 생체내 및 생체외 둘 다에서 세포 집단에 도입될 때 감소된 선천적 면역 반응을 나타낼 수 있다. 용어 "선천적 면역 반응"은 사이토카인 발현 및 방출, 특히 인터페론 및 세포 사멸의 유도를 포함하는 단일 가닥 핵산을 포함하는 외인성 핵산에 대한 세포 반응을 포함한다.

[0713] 골격 변형의 일부 구현예에서, 변형된 잔기의 포스페이트 기는 하나 이상의 산소를 상이한 치환기로 대체함으로써 변형될 수 있다. 또한, 변형된 잔기, 예를 들어, 변형된 핵산에 존재하는 변형된 잔기는 비변형된 포스페이트 모이어티를 본원에 기재된 변형된 포스페이트 기로 대량 대체함을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 포스페이트 골격의 골격 변형은 비대칭 전하 분포를 갖는 비대전된 링커 또는 하전된 링커를 초래하는 변경을 포함할 수 있다.

[0714] 변형된 포스페이트 기의 예는 포스포로티오에이트, 포스포로셀레네이트, 보라노 포스페이트, 보라노 포스페이트 에스테르, 수소 포스포네이트, 포스포로아미데이트, 알킬 또는 아릴 포스포네이트 및 포스포트리에스테르를 포함한다. 비변형된 포스페이트 기에서 인 원자는 아키랄이다. 그러나, 비-브릿징 (non-bridging) 산소 중 하나

를 상기 원자들 또는 원자들의 기 중 하나로 대체하면 인 원자가 키랄이 되도록 할 수 있다. 입체중심 인 원자는 "R" 배열 (여기서 Rp) 또는 "S" 배열 (여기서 Sp)을 가질 수 있다. 골격은 또한 브릿징 산소 (즉, 포스페이트를 뉴클레오시드에 연결하는 산소)를, 질소 (브릿징된 포스포로아미데이트), 황 (브릿징된 포스포로티오에이트) 및 탄소 (브릿징된 메틸렌포스포네이트)로 대체하여 변형될 수 있다. 대체는 연결 산소 또는 연결 산소 둘다에서 발생할 수 있다.

[0715] 포스페이트 기는 특정 골격 변형에서 비-인 함유 커넥터로 대체될 수 있다. 일부 구현예에서, 하전된 포스페이트 기는 중성 모이어티로 대체될 수 있다. 포스페이트 기를 대체할 수 있는 모이어티의 예는, 제한 없이, 예를 들어, 메틸 포스페이트, 하이드록실아미노, 실록산, 카보네이트, 카복시메틸, 카바메이트, 아마이드, 티오에테르, 에틸린 옥사이드 링커, 설포네이트, 설포아미드, 티오포름아세탈, 포름아세탈, 옥심, 메틸렌이미노, 메틸렌메틸이미노, 메틸렌하이드라조, 메틸렌디메틸하이드라조 및 메틸렌옥시메틸이미노를 포함할 수 있다.

[0716] 포스페이트 링커 및 리보스 당이 뉴클레아제 내성 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 대용물로 대체되는, 핵산을 모방할 수 있는 스캐폴드도 작제될 수 있다. 그러한 변형은 골격 및 당 변형을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵염기는 대용물 골격에 의해 테더링될 수 있다. 예는, 제한 없이, 모르폴리노, 사이클로부틸, 피롤리딘 및 퀵타이드 핵산 (PNA) 뉴클레오시드 대용물을 포함할 수 있다.

[0717] 변형된 뉴클레오시드 및 변형된 뉴클레오티드는 당 기에 대한 하나 이상의 변형, 즉 당 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 2' 하이드록실 기 (OH)는 변형될 수 있는데, 예를 들어, 다수의 상이한 "옥시" 또는 "데옥시" 치환기로 대체된다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기에 대한 변형은 하이드록실이 더 이상 2'-알콕시드 이온을 형성하기 위해 탈양성자화될 수 없기 때문에 핵산의 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0718] 2' 하이드록실 기 변형의 예는 알콕시 또는 아릴옥시 (또는, 여기서, "R"은, 예를 들어, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 당일 수 있다); 폴리에틸렌글리콜 (PEG),  $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$ 을 포함할 수 있고, 여기서, R은, 예를 들어, H 또는 임의로 치환된 알킬일 수 있고, n은 0 내지 20 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 8, 0 내지 10, 0 내지 16, 1 내지 4, 1 내지 8, 1 내지 10, 1 내지 16, 1 내지 20, 2 내지 4, 2 내지 8, 2 내지 10, 2 내지 16, 2 내지 20, 4 내지 8, 4 내지 10, 4 내지 16, 및 4 내지 20)의 정수일 수 있다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기 변형은 2'-O-Me일 수 있다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기 변형은 2' 하이드록실 기를 플루오라이드로 대체하는 2'-플루오로로 변형일 수 있다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기 변형은 2' 하이드록실기, 예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬렌 브릿지에 의해 동일한 리보스 당의 4' 탄소에 연결될 수 있는 "잠금된" 핵산 (LNA)을 포함할 수 있고, 여기서, 예시적인 브릿지는 메틸렌, 프로필렌, 에테르, 또는 아미노 브릿지; O-아미노 (여기서, 아미노는, 예를 들어, NH<sub>2</sub>; 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로사이클릴, 아릴아미노, 디아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 또는 디헤테로아릴아미노, 에틸렌디아민, 또는 폴리아미노일 수 있다) 및 아미노알콕시,  $O(CH_2)_n$ -아미노 (여기서, 아미노는, 예를 들어, NH<sub>2</sub>; 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로사이클릴, 아릴아미노, 디아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 또는 디헤테로아릴아미노, 에틸렌디아민, 또는 폴리아미노일 수 있다)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기 변형은 리보스 고리가 C2'-C3' 결합이 결여된 "비잠금된 (unlocked)" 핵산 (UNA)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 2' 하이드록실 기 변형은 메톡시에틸 기 (MOE),  $(OCH_2CH_2OCH_3)$ , 예를 들어, PEG 유도체)를 포함할 수 있다.

[0719] "데옥시" 2' 변형은 수소 (즉, 예를 들어, 부분적으로 dsRNA의 오버행 부분에서의 데옥시리보스 당); 할로 (예를 들어, 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 요오도); 아미노 (여기서, 아미노는, 예를 들어, NH<sub>2</sub>; 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로사이클릴, 아릴아미노, 디아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 디헤테로아릴아미노, 또는 아미노산일 수 있다);  $NH(CH_2CH_2NH)_nCH_2CH_2-$  아미노 (여기서, 아미노는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같을 수 있다), -NHC(O)R (여기서, R은, 예를 들어, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 당일 수 있다), 시아노; 머캡토; 알킬-티오-알킬; 티오알콕시; 및 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 아미노로 임의로 치환될 수 있는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐을 포함할 수 있다.

[0720] 당 변형은 리보스에서 상응하는 탄소의 것과 반대의 입체화학적 배열을 갖는 하나 이상의 탄소를 또한 포함할 수 있는 당 그룹을 포함할 수 있다. 따라서, 변형된 핵산은 당으로서, 예를 들어, 아라비노스를 함유하는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 변형된 핵산은 또한 무염기 (abasic) 당을 포함할 수 있다. 이들 무염기 당은 또한 구성성분 당 원자 중 하나 이상에서 추가로 변형될 수 있다. 변형된 핵산은 또한 L 형태, 예를 들어 L-뉴클레오시드인 하나 이상의 당을 포함할 수 있다.

- [0721] 변형된 핵산에 통합될 수 있는 본원에 기재된 변형된 뉴클레오시드 및 변형된 뉴클레오티드는 핵염기로도 불리는 변형된 염기를 포함할 수 있다. 핵염기의 예는 아데닌 (A), 구아닌 (G), 시토신 (C), 및 우라실 (U)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 핵염기는 변형된 핵산에 통합될 수 있는 변형된 잔기를 제공하기 위해 변형되거나 완전히 대체될 수 있다. 뉴클레오티드의 핵염기는 퓨린, 피리미딘, 퓨린 유사체 또는 피리미딘 유사체로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵염기는, 예를 들어, 염기의 자연-발생 및 합성 유도체를 포함할 수 있다.
- [0722] 이중 가이드 RNA를 사용하는 구현예에서, crRNA 및 tracr RNA 각각은 변형을 포함할 수 있다. 그러한 변형은 crRNA 및/또는 tracr RNA의 한쪽 또는 양쪽 단부에 있을 수 있다. sgRNA를 포함하는 구현예에서, sgRNA의 한쪽 또는 양쪽 단부에 있는 하나 이상의 잔기는 화학적으로 변형될 수 있고/있거나, 내부 뉴클레오시드가 변형될 수 있고/있거나, 전체 sgRNA가 화학적으로 변형될 수 있다. 특정 구현예는 5' 단부 변형을 포함한다. 특정 구현예는 3' 단부 변형을 포함한다.
- [0723] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 가이드 RNA는 "화학적으로 변형된 가이드 RNA"란 명칭으로 2017년 12월 8일에 출원된 제W02018/107028 A1호에 개시된 변형 패턴 중 하나를 포함하고, 상기 특허의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 가이드 RNA는 제US20170114334호에 개시된 구조/변형 패턴 중 하나를 포함하고, 상기 특허의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 가이드 RNA는 제W02017/136794호에 개시된 구조/변형 패턴 중 하나를 포함하고, 상기 특허의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0724] **C.YA 변형**
- [0725] YA 부위에서 변형 (본원에서 "YA 변형"으로도 지칭됨)은 뉴클레오시드간 연결의 변형, 예를 들어, 화학적 변형, 치환, 또는 달리 및/또는 당의 변형 (예를 들어, 2'-O-알킬, 2'-F, 2'-moe, 2'-F 아라비노스, 2'-H (테옥시리보스) 등과 같은 2' 위치에서)에 의한 염기의 변형 (피리미딘 또는 아데닌)일 수 있다. 일부 구현예에서, "YA 변형"은, 예를 들어, RNase에 의한 YA 부위의 인식 또는 절단을 방해하고/하거나 RNase에 대한 절단 부위의 접근성을 감소시키는 RNA 구조 (예를 들어, 2차 구조)를 안정화함으로써 RNA 엔도뉴클레아제 활성을 감소시키기 위해 디뉴클레오티드 모티프의 구조를 변경하는 임의의 변형이다. 문헌 (Peacock et al., *J Org Chem.* 76: 7295-7300 (2011); Behlke, *Oligonucleotides* 18:305-320 (2008); Ku et al., *Adv. Drug Delivery Reviews* 104: 16-28 (2016); Ghidini et al., *Chem. Commun.*, 2013, 49, 9036)을 참조한다. Peacock 등, Behlke, Ku, 및 Ghidini는 YA 변형에 적합한 예시적인 변형을 제공한다. 내핵분해 분해 (endonucleolytic degradation)를 감소시키기 위해 당업자에게 알려진 변형이 포함된다. RNase 절단에 관여하는 2' 하이드록실 기에 영향을 미치는 예시적인 2' 리보스 변형은 2'-H, 및 2'-O-Me를 포함한 2'-O-알킬이다. 변형, 예컨대 바이사이클릭 리보스 유사체, UNA, 및 YA 부위에서 잔기의 변형된 뉴클레오시드간 연결은 YA 변형일 수 있다. RNA 구조를 안정화할 수 있는 예시적인 염기 변형은 슈도우리딘 및 5-메틸시토신이다. 일부 구현예에서, YA 부위의 적어도 하나의 뉴클레오티드가 변형된다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘 ("피리미딘 위치"로도 불림)은 변형 (예를 들어, 이의 2' 위치에서 피리미딘의 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형, 피리미딘 염기의 변형, 및 리보스의 변형을 포함함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 아데닌 ("아데닌 위치"로도 불림)은 변형 (예를 들어, 이의 2' 위치에서 피리미딘 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형, 피리미딘 염기의 변형 및 리보스의 변형을 포함함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘 및 아데닌은 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 RNA 엔도뉴클레아제 활성을 감소시킨다.
- [0726] 일부 구현예에서, sgRNA는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16개 이상의 YA 부위에서 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘은 변형 (피리미딘의 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형을 포함함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 아데닌은 변형 (피리미딘의 당의 3' 바로 인접한 뉴클레오시드간 연결을 변경하는 변형을 포함함)을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위의 피리미딘 및 아데닌은 변형, 예컨대 당, 염기, 또는 뉴클레오시드간 연결 변형을 포함한다. YA 변형은 본원에 설명된 임의의 유형의 변형일 수 있다. 일부 구현예에서, YA 변형은 포스포로티오에이트, 2'-OMe, 또는 2'-플루오로 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 포스포로티오에이트, 2'-OMe, 또는 2'-플루오로 중 하나 이상을 포함하는 피리미딘 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 하나 이상의 YA 부위를 포함하는 RNA 듀플렉스 영역 내에 바이사이클릭 리보스 유사체 (예를 들어, LNA, BNA, 또는 ENA)를 포함한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 YA 부위를 포함하는 RNA 듀플렉스 영역 내에 바이사이클릭 리보스 유사체 (예를 들어, LNA, BNA, 또는 ENA)를 포함하며, 여기서, YA 변형은 YA 부위에 대해 원위에 있다.

- [0727] 일부 구현예에서, sgRNA는 가이드 영역 YA 부위 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 가이드 영역은 YA 변형을 포함할 수 있는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 YA 부위 ("가이드 영역 YA 부위")를 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단 (여기서, "5-단부" 등은 가이드 영역의 3' 단부, 즉 가이드 영역에서 최외곽 3' 뉴클레오티드에 대한 위치 5를 지칭한다)의 5' 단부로부터 5-단부, 6-단부, 7-단부, 8-단부, 9-단부, 또는 10-단부에 위치하는 하나 이상의 YA 부위는 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단의 5' 단부로부터 5-단부, 6-단부, 7-단부, 8-단부, 9-단부, 또는 10-단부에 위치하는 2개 이상의 YA 부위는 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단의 5' 단부로부터 5-단부, 6-단부, 7-단부, 8-단부, 9-단부, 또는 10-단부에 위치하는 3개 이상의 YA 부위는 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단의 5' 단부로부터 5-단부, 6-단부, 7-단부, 8-단부, 9-단부, 또는 10-단부에 위치하는 4개 이상의 YA 부위는 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단의 5' 단부로부터 5-단부, 6-단부, 7-단부, 8-단부, 9-단부, 또는 10-단부에 위치하는 5개 이상의 YA 부위는 YA 변형을 포함한다. 변형된 가이드 영역 YA 부위는 YA 변형을 포함한다.
- [0728] 일부 구현예에서, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드의 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 또는 9개의 뉴클레오티드 내에 있다. 예를 들어, 변형된 가이드 영역 YA 부위가 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드의 10개의 뉴클레오티드 이내이고 가이드 영역의 길이가 20개의 뉴클레오티드인 경우, 변형된 가이드 영역 YA 부위의 변형된 뉴클레오티드는 11 내지 20 위치 중 하나에 위치한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드로부터 YA 부위 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 뉴클레오티드 내에 위치한다. 일부 구현예에서, YA 변형은 가이드 영역의 3' 말단 뉴클레오티드로부터 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 뉴클레오티드에 위치한다.
- [0729] 일부 구현예에서, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 5' 말단의 5' 단부로부터 뉴클레오티드 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11에 또는 그 뒤에 있다.
- [0730] 일부 구현예에서, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 5' 단부 변형이 아니다. 예를 들어, sgRNA는 본원에 기재된 5' 단부 변형을 포함할 수 있고, 변형된 가이드 영역 YA 부위를 추가로 포함한다. 대안적으로, sgRNA는 비변형된 5' 단부 및 변형된 가이드 영역 YA 부위를 포함할 수 있다. 대안적으로, sgRNA는 변형된 5' 단부 및 비변형된 가이드 영역 YA 부위를 포함할 수 있다.
- [0731] 일부 구현예에서, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 가이드 영역 YA 부위의 5'에 위치한 적어도 하나의 뉴클레오티드가 포함하지 않는 변형을 포함한다. 예를 들어, 뉴클레오티드 1 내지 3이 포스포로티오에이트를 포함하고, 뉴클레오티드 4가 2'-OMe 변형만을 포함하고, 뉴클레오티드 5가 YA 부위의 피리미딘이고 포스포로티오에이트를 포함하는 경우, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 가이드 영역 YA 부위의 5'에 위치한 적어도 하나의 뉴클레오티드 (뉴클레오티드 4)가 포함하지 않는 변형 (포스포로티오에이트)을 포함한다. 또 다른 예에서, 뉴클레오티드 1 내지 3이 포스포로티오에이트를 포함하고, 뉴클레오티드 4가 YA 부위의 피리미딘이고 2'-OMe를 포함하는 경우, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 가이드 영역 YA 부위의 5'에 위치한 적어도 하나의 뉴클레오티드 (뉴클레오티드 1 내지 3 중 임의의 것)가 포함하지 않는 변형 (2'-OMe)을 포함한다. 이 조건은 또한 비변형된 뉴클레오티드가 변형된 가이드 영역 YA 사이트의 5'에 위치하는 경우에도 항상 충족된다.
- [0732] 일부 구현예에서, 변형된 가이드 영역 YA 부위는 상기 YA 부위에 대해 기재된 바와 같은 변형을 포함한다.
- [0733] 가이드 영역 YA 부위 변형의 추가 구현예는 상기 요약에 설명되어 있다. 본 개시내용의 다른 곳에 설명된 임의의 구현예는 전술한 구현예 중 임의의 것과 가능한 정도까지 조합될 수 있다.
- [0734] 일부 구현예에서, sgRNA는 보존된 영역 YA 부위 변형을 포함한다. 보존된 영역 YA 부위 1 내지 10은 도 10에 도시되어 있다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 보존된 영역 YA 부위는 변형을 포함한다.
- [0735] 일부 구현예에서, 보존된 영역 YA 부위 1, 8, 또는 1 및 8은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 보존된 영역 YA 부위 1, 2, 3, 4, 및 10은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위 2, 3, 4, 8, 및 10은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 보존된 영역 YA 부위 1, 2, 3, 및 10은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위 2, 3, 8, 및 10은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, YA 부위 1, 2, 3, 4, 8, 및 10은 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 추가 보존된 영역 YA 부위는 YA 변형을 포함한다.
- [0736] 일부 구현예에서, 보존된 영역 YA 부위 2, 3, 4, 및 10의 1, 2, 3, 또는 4는 YA 변형을 포함한다. 일부 구현예

에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 추가 보존된 영역 YA 부위는 YA 변형을 포함한다.

[0737] 일부 구현예에서, 변형된 보존된 영역 YA 부위는 상기 YA 부위에 대해 기재된 바와 같은 변형을 포함한다.

[0738] 보존된 영역 YA 부위 변형의 추가 구현예는 상기 요약에 설명되어 있다. 본 개시내용의 다른 곳에 설명된 임의의 구현예는 전술한 구현예 중 임의의 것과 가능한 정도까지 조합될 수 있다.

[0739] 일부 구현예에서, sgRNA는 표 2 위 또는 표 3 아래에 나타난 임의의 변형 패턴을 포함하고, 여기서, N은, 존재하는 경우, 임의의 천연 또는 비천연 뉴클레오티드이고, N의 전체는 표 1에 본원에 기재된 바와 같은 LDHA 가이드 서열을 포함한다. 표 3은 sgRNA의 가이드 서열 부분을 묘사하지 않는다. 가이드의 뉴클레오티드에 대한 N의 치환에도 불구하고 변형은 표 3에 나타난 대로 남아 있다. 즉, 가이드의 뉴클레오티드가 "N"을 대체하더라도, 표 3에 나타난 바와 같이 뉴클레오티드가 변형된다. 가이드 서열이 5' 단부에 추가되는 경우, 가이드 서열의 5' 단부 (또는 5' 말단)가 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형은 2'-O-Me 및/또는 PS-결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 2'-O-Me 및/또는 PS-결합은 이의 5' 단부에서 가이드 서열의 처음 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 뉴클레오티드에 있다.

[0740] [표 3] LDHA sgRNA 변형 패턴. 가이드 서열은 나타내지 않고 이의 5' 단부에 나타낸 서열을 추가할 것이다.

서열 번호	명칭	서열
400	G000262-mod 단독	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGAAAAAGUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU* mU*mU*mU
401	G000263-mod 단독	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA mAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmC mGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
402	G000264-mod 단독	GUUUUAGAGCUAmGmAmAmAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U
403	G000265-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAGAAAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U
404	G000266-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU *U
405	G000267-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
406	G000331-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
407	G000332-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
408	G000333-mod 단독	mGfUfUfUfUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
409	G000334-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAmAmU AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
410	G000335-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAmAm UAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
411	G000336-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAm UAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

[0741]

412	G000337-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAmA mUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmG mGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
413	G000338-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAfAm AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
414	G000339-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAf AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
415	G000340-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAm AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
416	G000341-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAfA mAmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
417	G000342-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAf AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
418	G000343-mod 단독	GUUUUAmGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAUA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
419	G000344-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAmGmUUAAAUA AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
420	G000345-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGG CUAGUCCGUUfAfUfCfAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
421	G000346-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGG CUAGUCCGUUAmUmCmAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
422	G000347-mod 단독	fGfUfUfUfUfAmGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAmGmUm UmAfAfAmAmUAAGGCUAGUCCGUUAmUmCmAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU *mU*mU
423	G000348-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmUmUmUmU
424	G000349-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmUmU*mU*mU

[0742]

425	G000350-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGfUfCfGfGfUfGfCfU*fU*fU*mU
426	G000351-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAfAmCfUmUfGmAfAmAfAmAfGmUfGmGfCmAfCmCfG mAfGmUfCmGfGmUfGmCfU*mU*fU*mU
427	G000352-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
428	G000353-mod 단독	fGUUUUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
429	G000354-mod 단독	mGfUfUfUfUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
430	G000355-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAmAmU AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
431	G000356-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAfAmAm UAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
432	G000357-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAfAm UAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
433	G000358-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAmA mUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmG mGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
434	G000359-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAfAm AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
435	G000360-mod 단독	mGUUUUmAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAf AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
436	G000361-mod 단독	fGUUUUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAAAm AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
437	G000362-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUmUmAfAfA mAmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

[0743]

438	G000363-mod 단독	fGfUfUfUfUfAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUfUmAfAmAf AmUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
439	G000364-mod 단독	GUUUUAmGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
440	G000365-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAmGmUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
441	G000366-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUfAfUfCfAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
442	G000367-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAmUmCmAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
443	G000368-mod 단독	fGfUfUfUfUfAmGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAmGmUm UmAfAfAmAmUAAGGCUAGUCCGUUAmUmCmAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU *mU*mU
444	G000369-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmUmUmUmU
445	G000370-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmUmU*mU*mU
446	G000371-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGfUfCfGfGfUfGfCfU*fU*fU*fU
447	G000372-mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAUCAfAmCfUmUfGmAfAmAfAmAfGmUfGmGfCmAfCmCfG mAfGmUfCmGfGmUfGmCfU*mU*fU*mU
448	예시적인 - 가이드 영역 mod 단독	mN*mN*mN*mN*NNN*N*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN
449	예시적인 - 가이드 영역 mod 단독	mN*mN*mN*mN*NNN*N*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN*fN
450	예시적인 - mod 단독	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

[0744]

[0745]

일부 구현예에서, 변형된 sgRNA는 하기 서열을 포함하고:  
 mN\*mN\*mN\*NNNNNNNNNNNNNNNGUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAUUAAUAAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAm  
 mAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU\*mU\*mU\*mU (서열번호 300), 여기서, "N"은 임의의 천연 또는 비천  
 연 뉴클레오티드일 수 있고, N의 전체는 표 1에 기재된 바와 같은 LDHA 가이드 서열을 포함한다. 예를 들어,  
 본원에 포함되는 것은 서열번호 300이고, 여기서, N은 표 1에서 본원에 개시된 임의의 가이드 서열로 대체된다  
 (서열번호 1 내지 84).

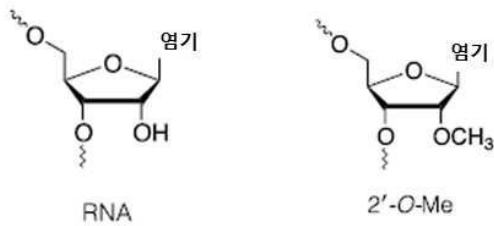
[0746]

아래에 기재된 임의의 변형은 본원에 기재된 gRNA 및 mRNA에 존재할 수 있다.

[0747]

용어 "mA," "mC," "mU," 또는 "mG"는 2'-O-Me로 변형된 뉴클레오티드를 나타내기 위해 사용될 수 있다.

[0748] 2'-O-메틸의 변형은 다음과 같이 묘사될 수 있다:

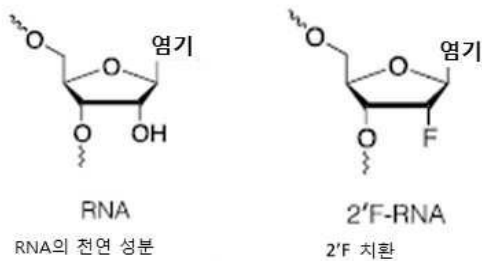


[0749]

[0750] 뉴클레오타이드 당 고리에 영향을 미치는 것으로 밝혀진 또 다른 화학적 변형은 할로젠 치환이다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 당 고리에서 2'-플루오로 (2'-F) 치환은 올리고뉴클레오타이드 결합 친화도 및 뉴클레아제 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0751] 본 출원에서, 용어 "fA," "fC," "fU," 또는 "fG"는 2'-F로 치환된 뉴클레오타이드를 나타내기 위해 사용될 수 있다.

[0752] 2'-F의 치환은 다음과 같이 묘사될 수 있다:



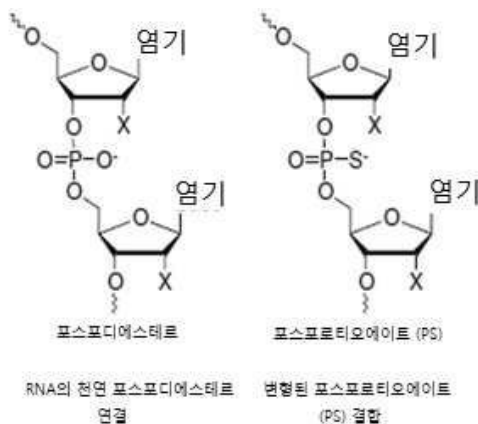
[0753]

[0754] 포스포로티오에이트 (PS) 연결 또는 결합은 포스포디에스테르 결합, 예를 들어, 뉴클레오타이드 염기 사이의 결합에서 하나의 비브릿징 포스페이트 산소 대신 황이 대체되는 결합을 지칭한다. 포스포로티오에이트가 올리고뉴클레오타이드를 생성하기 위해 사용되는 경우, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 또한 S-올리고로 지칭될 수 있다.

[0755] PS 변형을 나타내기 위해 "\*"가 사용될 수 있다. 본 출원에서, 용어 A\*, C\*, U\*, 또는 G\*는 PS 결합으로 다음 (예를 들어, 3') 뉴클레오타이드에 연결된 뉴클레오타이드를 나타내기 위해 사용될 수 있다.

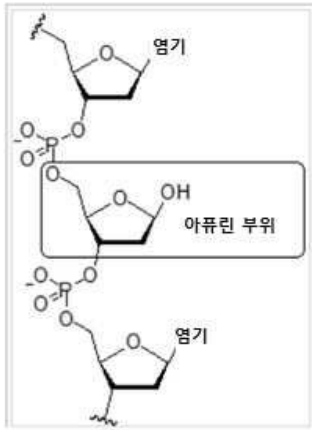
[0756] 본 출원에서, 용어 "mA\*," "mC\*," "mU\*," 또는 "mG\*"는 2'-O-Me로 치환되고 PS 결합으로 다음 (예를 들어, 3') 뉴클레오타이드에 연결된 뉴클레오타이드를 나타내기 위해 사용될 수 있다.

[0757] 아래 다이어그램은 포스포디에스테르 결합 대신에 PS 결합을 생성하는 비브릿징 포스페이트 산소로의 S-의 치환을 나타낸다.



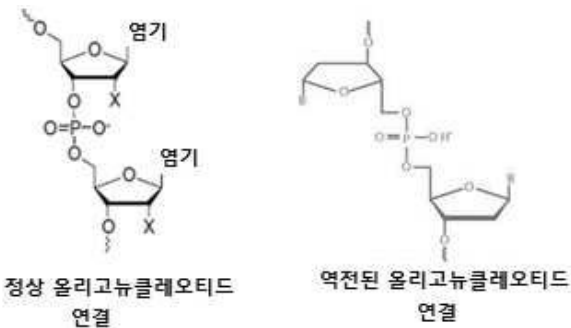
[0758]

[0759] 비염기성 (abasic) 뉴클레오타이드는 질소 염기가 결여된 뉴클레오타이드를 지칭한다. 아래 도면은 염기가 결여된 무염기 (아퓨린으로도 알려짐) 부위를 갖는 올리고뉴클레오타이드를 나타낸다:



[0760]

[0761] 역전된 염기 (inverted base)란 정상적인 5'로부터 3' 연결 (즉, 5'로부터 5' 연결 또는 3'로부터 3' 연결)로 반전된 연결을 가진 염기를 지칭한다. 예를 들어:



[0762]

[0763] 비염기성 뉴클레오타이드는 역전된 연결로 부착될 수 있다. 예를 들어, 비염기성 뉴클레오타이드는 5'로부터 5' 연결을 통해 말단 5' 뉴클레오타이드에 부착될 수 있거나, 비염기성 뉴클레오타이드는 3'로부터 3' 연결을 통해 말단 3' 뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 말단 5' 또는 3' 뉴클레오타이드에서의 역전된 비염기성 뉴클레오타이드는 역전된 비염기성 말단 캡으로도 불릴 수 있다.

[0764]

일부 구현예에서, 5' 말단에서 처음 3개, 4개 또는 5개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상 및 3' 말단에서 마지막 3개, 4개 또는 5개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상이 변형된다. 일부 구현예에서, 변형은 2'-O-Me, 2'-F, 역전된 비염기성 뉴클레오타이드, PS 결합, 또는 안정성 및/또는 성능을 증가시키기 위해 당엽계에 잘 알려진 다른 뉴클레오타이드 변형이다.

[0765]

일부 구현예에서, 5' 말단에서 처음 4개의 뉴클레오타이드와 3' 말단에서 마지막 4개의 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 (PS) 결합과 연결되어 있다.

[0766]

일부 구현예에서, 5' 말단에서 처음 3개의 뉴클레오타이드와 3' 말단에서 마지막 3개의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 (2'-O-Me) 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단에서 처음 3개의 뉴클레오타이드와 3' 말단에서 마지막 3개의 뉴클레오타이드는 2'-플루오로 (2'-F) 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 말단에서 처음 3개의 뉴클레오타이드와 3' 말단에서 마지막 3개의 뉴클레오타이드는 역전된 비염기성 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0767]

일부 구현예에서, 가이드 RNA는 변형된 sgRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, sgRNA는 서열번호 201, 202, 또는 203에 나타낸 변형 패턴을 포함하고, 여기서, N은 임의의 천연 또는 비천연 뉴클레오타이드이고, N의 전체는 뉴클레아제, 예를 들어, 표 1에 나타낸 바와 같이 LDHA의 표적 서열로 지시하는 가이드 서열을 포함한다.

[0768]

일부 구현예에서, 가이드 RNA는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081 중 임의의 하나로 나타낸 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA는 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 가이드 서열 중 임의의 하나 및 서열번호 201,

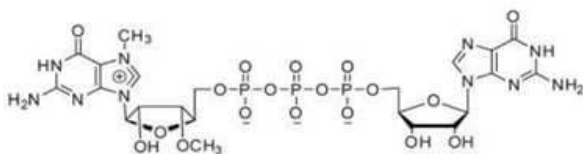
202, 또는 203의 뉴클레오티드를 포함하는 sgRNA를 포함하고, 여기서, 서열번호 201, 202, 또는 203의 뉴클레오티드는 가이드 서열의 3' 단부에 있고, sgRNA는 표 3 또는 서열번호 300에 나타낸 바와 같이 변형될 수 있다.

[0769] 상기 언급된 바와 같이, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제형은 본원에 기재된 Cas 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 암호화하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 포함하는 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 결합체를 암호화하는 ORF를 포함하는 mRNA가 제공, 사용 또는 투여된다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 ORF는 "변형된 RNA-가이드된 DNA 결합체 ORF" 또는 단순히 "변형된 ORF"이고, 이는 ORF가 변형되었음을 나타내는 약어로서 사용된다.

[0770] 일부 구현예에서, 변형된 ORF는 적어도 하나, 복수 또는 모든 우리 딤 위치에서 변형된 우리딘을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 5 위치에서, 예를 들어, 할로젠, 메틸, 또는 에틸로 변형된 우리딘이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 1 위치에서, 예를 들어, 할로젠, 메틸, 또는 에틸로 변형된 슈도우리딘이다. 변형된 우리딘은, 예를 들어, 슈도우리딘, N1-메틸-슈도우리딘, 5-메톡시우리딘, 5-요오도우리딘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 5-메톡시우리딘이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 5-요오도우리딘이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 슈도우리딘이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 N1-메틸-슈도우리딘이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 슈도우리딘과 N1-메틸-슈도우리딘의 조합이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 슈도우리딘과 5-메톡시우리딘의 조합이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 N1-메틸슈도우리딘과 5-메톡시우리딘의 조합이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 슈도우리딘과 5-요오도우리딘과 N1-메틸-슈도우리딘의 조합이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 슈도우리딘과 5-요오도우리딘의 조합이다. 일부 구현예에서, 변형된 우리딘은 5-요오도우리딘과 5-메톡시우리딘의 조합이다.

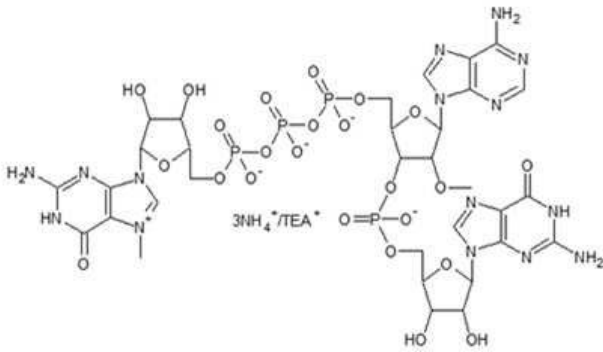
[0771] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 mRNA는 Cap0, Cap1, 또는 Cap2와 같은 5' 캡을 포함한다. 5' 캡은 일반적으로 5'-트리포스페이트를 통해 mRNA의 5'-내지-3' 사슬의 제1 뉴클레오티드, 즉 제1 캡-근위 뉴클레오티드의 5' 위치에 연결된 7-메틸구아닌 리보뉴클레오티드 (이는 예를 들어, ARCA와 관련하여 아래에 논의된 바와 같이 추가로 변형될 수 있음)이다. Cap0에서, mRNA의 제1 및 제2 캡-근위 뉴클레오티드의 리보스는 둘 다 2'-하이드록실을 포함한다. Cap1에서, mRNA의 제1 및 제2 전사된 뉴클레오티드의 리보스는 각각 2'-메톡시 및 2'-하이드록실을 포함한다. Cap2에서, mRNA의 제1 및 제2 캡-근위 뉴클레오티드의 리보스는 둘 다 2'-메톡시를 포함한다. 예를 들어, 문헌 (Katibah et al. (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111(33):12025-30; Abbas et al. (2017) *Proc Natl Acad Sci USA* 114(11):E2106-E2115)을 참조한다. 인간 mRNA와 같은 포유류 mRNA를 포함한 대부분의 내인성 고등 진핵 mRNA는 Cap1 또는 Cap2를 포함한다. Cap1 및 Cap2와 상이한 Cap0 및 기타 캡 구조는 IFIT-1 및 IFIT-5와 같은 선천적 면역계의 구성요소에 의해 "비-자기 (non-self)"로 인식되기 때문에 인간과 같은 포유동물에서 면역원성일 수 있고, 이는 I형 인터페론을 포함한 상승된 사이토카인 수준을 초래할 수 있다. IFIT-1 및 IFIT-5와 같은 선천적 면역계의 구성요소는 또한 mRNA의 Cap1 또는 Cap2 이외의 캡과의 결합에 대해 eIF4E와 경쟁하여 잠재적으로 mRNA의 해독을 억제할 수 있다.

[0772] 캡은 공동-전사로 포함될 수 있다. 예를 들어, ARCA (반-역 캡 유사체; Thermo Fisher Scientific 카탈로그 번호 AM8045)는 시험관내에서 시작자 전사체로 통합될 수 있는 구아닌 리보뉴클레오티드의 5' 위치에 연결된 7-메틸구아닌 3'-메톡시-5'-트리포스페이트를 포함하는 캡 유사체이다. ARCA는 제1 캡-근위 뉴클레오티드의 2' 위치가 하이드록실인 Cap0 캡을 초래한다. 예를 들어, 문헌 (Stepinski et al., (2001) "Synthesis and properties of mRNAs containing the novel 'anti-reverse' cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'deoxy)GpppG," *RNA* 7: 1486-1495)을 참조한다. ARCA 구조는 아래에 나타낸다.



[0773] .

[0774] CleanCap™ AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG; TriLink Biotechnologies 카탈로그 번호 N-7113) 또는 CleanCap™ GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG; TriLink Biotechnologies 카탈로그 번호 N-7133)를 사용하여 공동-전사로 Cap1 구조를 제공할 수 있다. 3'-O-메틸화된 버전의 CleanCap™ AG 및 CleanCap™ GG는 또한 각각 카탈로그 번호 N-7413 및 N-7433으로서 TriLink Biotechnologies로부터 입수 가능하다. CleanCap™ AG 구조는 아래에 나타낸다.



[0775]

[0776]

대안적으로, 캡은 전사 후 RNA에 추가될 수 있다. 예를 들어, 백시니아 캡핑 효소는 상업적으로 입수 가능하고 (New England Biolabs 카탈로그 번호 M2080S), 이의 D1 서브유닛에 의해 제공되는 RNA 트리포스파타제 및 구아닐릴트랜스퍼라제 활성 및 이의 D12 서브유닛에 의해 제공되는 구아닌 메틸트랜스퍼라제를 갖는다. 이와 같이, 7-메틸구아닌을 RNA에 추가하여 S-아데노실 메티오닌 및 GTP의 존재하에 Cap0을 제공할 수 있다. 예를 들어, 문헌 (Guo, P. 및 Moss, B. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 4023-4027; Mao, X. 및 Shuman, S. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 24472-24479)을 참조한다.

[0777]

일부 구현예에서, mRNA는 폴리-아데닐화된 (폴리-A) 꼬리를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리-A 꼬리는 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100개의 아데닌, 임의로 최대 300개의 아데닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리-A 꼬리는 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100개의 아데닌 뉴클레오티드를 포함한다.

[0778]

#### A. 리보핵단백질 복합체

[0779]

일부 구현예에서, 표 1로부터의 하나 이상의 가이드 서열 또는 표 2로부터의 하나 이상의 sgRNA를 포함하는 하나 이상의 gRNA 및 RNA-가이드된 DNA 결합제, 예를 들어, 뉴클레아제, 예컨대 Cas 뉴클레아제, 예컨대 Cas9를 포함하는 조성물이 포함된다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합제는 클리바세 활성을 가지고, 이는 또한 이중-가닥 엔도뉴클레아제 활성으로 지칭될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합제는 Cas 뉴클레아제를 포함한다. Cas9 뉴클레아제의 예는 에스. 피로게네스 (*S. pyogenes*), 에스. 아우레스 (*S. aureus*) 및 기타 원핵생물 (예를 들어, 다음 단락의 리스트 참조)의 II형 CRISPR 시스템, 및 이의 변형된 (예를 들어, 조작된 또는 돌연변이) 버전의 것들을 포함한다. 예를 들어, 문헌 (US2016/0312198 A1; US 2016/0312199 A1)을 참조한다. Cas 뉴클레아제의 다른 예는 III형 CRISPR 시스템 또는 이의 Cas10, Csm1, 또는 Cmr2 서브유닛의 Csm 또는 Cmr 복합체; 및 I형 CRISPR 시스템 또는 이의 Cas3 서브유닛의 캐스케이드 복합체를 포함한다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 IIA형, IIB형, 또는 IIC형 시스템으로부터 유래될 수 있다. 다양한 CRISPR 시스템 및 Cas 뉴클레아제에 대한 논의의 경우, 예를 들어, 문헌 (Makarova et al., *Nat. Rev. Microbiol.* 9:467-477 (2011); Makarova et al., *Nat. Rev. Microbiol.* 13: 722-36 (2015); Shmakov et al., *Molecular Cell*, 60:385-397 (2015))을 참조한다.

[0780]

Cas 뉴클레아제가 유래될 수 있는 비제한적인 예시적인 종은 스트렙토코커스 피로게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 써모필루스 (*Streptococcus thermophilus*), 스트렙토코커스 종 (*Streptococcus sp.*), 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 리스테리아 이노쿠아 (*Listeria innocua*), 락토바실러스 가세리 (*Lactobacillus gasseri*), 프란시셀라 노비시다 (*Francisella novicida*), 윌리넬라 속시노게네 (*Wolinella succinogenes*), 수테렐라 와즈워텐시스 (*Sutterella wadsworthensis*), 감마프로테오박테리움 (*Gammaproteobacterium*), 나이세리아 메닝지티디스 (*Neisseria meningitidis*), 캄필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*), 파스튜렐라 멀토시다 (*Pasteurella multocida*), 피브로박터 속시노게네 (*Fibrobacter succinogenes*), 로도스피릴럼 루브럼 (*Rhodospirillum rubrum*), 노카르디오피스 다손빌레이 (*Nocardia dasonvillei*), 스트렙토마이세스 프리스티네스피랄리스 (*Streptomyces pristinaespiralis*), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스 (*Streptomyces viridochromogenes*), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스, 스트렙토스포랑기움 로세움 (*Streptosporangium roseum*), 스트렙토스포랑기움 로세움, 알리시클로바실러스 아시도칼다리우스 (*Alicyclobacillus acidocaldarius*), 바실러스 슈도마이코이데스 (*Bacillus pseudomyoides*), 바실러스 셀레니티레두센스 (*Bacillus selenitireducens*), 엑시구오박테리움 시비리쿰 (*Exiguobacterium sibiricum*), 락토바실러스 델브루에키 (*Lactobacillus delbrueckii*), 락토바실러스 살리바리우스 (*Lactobacillus salivarius*), 락투바실러스 부크네리 (*Lactobacillus buchneri*), 트레포네마 덴티콜라 (*Treponema denticola*), 미크로스킬라 마

리나 (*Microscilla marina*), 버크홀데리알레스 박테리움 (*Burkholderiales bacterium*), 폴라로모나스 나프탈레니보란스 (*Polaromonas naphthalenivorans*), 폴라로모나스 종 (*Polaromonas sp.*), 크로코스파에라 왓슨니아 (*Crocospaera watsonii*), 시아노테세 종 (*Cyanothece sp.*), 마이크로시스티스 애루기노사 (*Microcystis aeruginosa*), 시네크코커스 종 (*Synechococcus sp.*), 아세토할로븀 아라바티쿰 (*Acetohalobium arabaticum*), 암모니팩스 데젠시이 (*Ammonifex degensii*) 칼디셀룰로시류터 벅시이 (*Caldicelulosiruptor becsii*), 칸디다투스 데술포루디스 (*Candidatus Desulforudis*), 클로스트리디움 보툴리눔 (*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 디피실 (*Clostridium difficile*), 피레골디아 마그나 (*Finegoldia magna*), 나트라나에로비우스 써모필러스 (*Natranaerobius thermophilus*), 펠로토마쿨룸 써모프로피오니쿰 (*Pelotomaculum thermopropionicum*), 애시디티오바실러스 칼더스 (*Acidithiobacillus caldus*), 애시디티오바실러스 페로악시덴스 (*Acidithiobacillus ferrooxidans*), 알로크로마티움 비노숨 (*Allochromatium vinosum*), 마리노박터 종 (*Marinobacter sp.*), 니트로소코커스 할로필러스 (*Nitrosococcus halophilus*), 니트로소코커스 왓슨이 (*Nitrosococcus watsoni*), 슈도알테로모나스 할로플랭크티스 (*Pseudoalteromonas haloplanktis*), 크테도노박터 라세미퍼 (*Ktedonobacter racemifer*), 메타노할로비움 에베스티가툼 (*Methanohalobium evestigatum*), 아나베나 바리아빌리스 (*Anabaena variabilis*), 노둘라리아 스푸미게나 (*Nodularia spumigena*), 노스톡 종 (*Nostoc sp.*), 아르트로스피라 막시마 (*Arthrospira maxima*), 아르트로스피라 플라텐시스 (*Arthrospira platensis*), 아르트로스피라 종 (*Arthrospira sp.*), 링비아 종 (*Lyngbya sp.*), 마이크로콜레우스 크토노플라스테스 (*Microcoleus chthonoplastes*), 오실라토리아 종 (*Oscillatoria sp.*), 페트로토가 모빌리스 (*Petrotoga mobilis*), 서모시포 아프리카누스 (*Thermosiphon africanus*), 스트렙토코커스 파스테우리아누스 (*Streptococcus pasteurianus*), 네이세리아 키네레아 (*Neisseria cinerea*), 캄필로박터 라리 (*Campylobacter lari*), 파르비바쿨룸 라바멘티보란스 (*Parvibaculum lavamentivorans*), 코리네박테니움 디프테리아 (*Corynebacterium diphtheria*), 액시드아미노코커스 종 (*Acidaminococcus sp.*), 라크노스피라세아에 박테리움 (*Lachnospiraceae bacterium*) ND2006, 및 아카리오클로리스 마리나 (*A Caryochloris marina*)를 포함한다.

[0781] 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 스트렙토코커스 피로게네스로부터의 Cas9 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 스트렙토코커스 써모필루스로부터의 Cas9 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 나이세리아 매닌지티디스로부터의 Cas9 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 스타필로코커스 아우레우스로부터의 Cas9 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 프란시셀라 노비시दार부터의 Cpf1 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 액시드아미노코커스 종으로부터의 Cpf1 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 라크노스피라세아에 박테리움 ND2006으로부터의 Cpf1 뉴클레아제이다. 추가의 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 프란시셀라 툴라렌시스 (*Francisella tularensis*), 라크노스피라세아에 박테리움 (*Lachnospiraceae bacterium*), 부티리비브리오 프로테오클라스티쿠스 (*Butyrivibrio proteoclasticus*), 페레그리니박테리아 박테리움 (*Peregrinibacteria bacterium*), 파르쿠박테리아 박테리움 (*Parcubacteria bacterium*), 스미텔라 (*Smithella*), 액시드아미노코커스 (*Acidaminococcus*), 칸디다투스 메타노플라스마 터미툼 (*Candidatus Methanoplasma termitum*), 유박테리움 엘리겐스 (*Eubacterium eligens*), 모락셀라 보보쿨리 (*Moraxella bovoculi*), 랩토스피라 이나다이 (*Leptospira inadai*), 포르피로모나스 크레비오리카니스 (*Porphyrromonas crevioricanis*), 프레보텔라 디시엔스 (*Prevotella disiens*), 또는 포르피로모나스 마카카에 (*Porphyrromonas macacae*)로부터의 Cpf1 뉴클레아제이다. 특정 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 액시드아미노코커스 또는 라크노스피라세아에로부터의 Cpf1 뉴클레아제이다.

[0782] 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합제와 함께 gRNA는 리보핵단백질 복합체 (RNP)로 불린다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합제는 Cas 뉴클레아제이다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제와 함께 gRNA는 Cas RNP로 불린다. 일부 구현예에서, RNP는 I형, II형, 또는 III형 구성요소를 포함한다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 II형 CRISPR/Cas 시스템으로부터의 Cas9 단백질이다. 일부 구현예에서, Cas9와 함께 gRNA는 Cas9 RNP로 불린다.

[0783] 야생형 Cas9는 두 가지 뉴클레아제 도메인을 갖는다: RuvC 및 HNH. RuvC 도메인은 비-표적 DNA 가닥을 절단하고, HNH 도메인은 DNA의 표적 가닥을 절단한다. 일부 구현예에서, Cas9 단백질은 하나 초과 RuvC 도메인 및/또는 하나 초과 HNH 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, Cas9 단백질은 야생형 Cas9이다. 각각의 조성물, 용도, 및 방법 구현예에서, Cas는 표적 DNA에서 이중 가닥 절단을 유도한다.

[0784] 일부 구현예에서, 키메라 Cas 뉴클레아제가 사용되고, 여기서, 단백질의 하나의 도메인 또는 영역은 상이한 단백질의 일부로 대체된다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제 도메인은 FokI과 같은 상이한 뉴클레아제로부터 도메인으로 대체될 수 있다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 변형된 뉴클레아제일 수 있다.

- [0785] 다른 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 I형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 I형 CRISPR/Cas 시스템의 캐스케이드 복합체의 구성요소일 수 있다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 Cas3 단백질일 수 있다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 III형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 RNA 절단 활성을 가질 수 있다.
- [0786] 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 단일-가닥 니카제 활성을 가지고, 즉, 하나의 DNA 가닥을 절단하여 "닉"으로도 알려진 단일-가닥 절단을 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 Cas 니카제를 포함한다. 니카제는 dsDNA에서 닉을 생성하는 효소인데, 즉, DNA 이중 나선의 한 가닥은 절단하고 다른 가닥은 절단하지 않는다. 일부 구현예에서, Cas 니카제는, 예를 들어, 촉매 도메인에서 하나 이상의 변경 (예를 들어, 점 돌연변이)에 의해 내핵분해 활성 부위가 비활성화되는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, 상기 논의된 Cas 뉴클레아제)의 버전이다. 예를 들어, Cas 니카제 및 예시적인 촉매 도메인 변경의 논의에 대해 미국 특허 제8,889,356호를 참조한다. 일부 구현예에서, Cas9 니카제와 같은 Cas 니카제는 비활성화된 RuvC 또는 HNH 도메인을 갖는다.
- [0787] 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 하나의 기능적 뉴클레아제 도메인만을 함유하도록 변형된다. 예를 들어, 작용제 단백질은 이의 핵산 절단 활성을 감소시키기 위해 뉴클레아제 도메인 중 하나가 돌연변이되거나 완전히 또는 부분적으로 결실되도록 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성이 감소된 RuvC 도메인을 갖는 니카제가 사용된다. 일부 구현예에서, 불활성 RuvC 도메인을 갖는 니카제가 사용된다. 일부 구현예에서, 활성이 감소된 HNH 도메인을 갖는 니카제가 사용된다. 일부 구현예에서, 불활성 HNH 도메인을 갖는 니카제가 사용된다.
- [0788] 일부 구현예에서, Cas 단백질 뉴클레아제 도메인 내의 보존된 아미노산은 뉴클레아제 활성을 감소시키거나 변경시키기 위해 치환된다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 RuvC 또는 RuvC-유사 뉴클레아제 도메인에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. RuvC 또는 RuvC-유사 뉴클레아제 도메인에서 예시적인 아미노산 치환은 D10A (예스. *피로케네스* Cas9 단백질을 기반으로 함)을 포함한다. 예를 들어, 문헌 (Zetsche et al. (2015) *Cell* Oct 22:163(3): 759-771)을 참조한다. 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제는 HNH 또는 HNH-유사 뉴클레아제 도메인에서 아미노산 치환을 포함할 수 있다. HNH 또는 HNH-유사 뉴클레아제 도메인에서 예시적인 아미노산 치환은 E762A, H840A, N863A, H983A, 및 D986A (예스. *피로케네스* Cas9 단백질을 기반으로 함)를 포함한다. 예를 들어, 문헌 (Zetsche et al. (2015))을 참조한다. 또한, 예시적인 아미노산 치환은 D917A, E1006A, 및 D1255A (*프란시셀라 노비시다* U112 Cpf1 (FnCpf1) 서열 (UniProtKB - A0Q7Q2 (CPF1\_FRATN)에 기반함)을 포함한다.
- [0789] 일부 구현예에서, 니카제를 암호화하는 mRNA는 각각 표적 서열의 센스 및 안티센스 가닥에 상보적인 가이드 RNA의 쌍과 조합하여 제공된다. 이 구현예에서, 가이드 RNA는 니카제를 표적 서열로 지시하고 표적 서열의 반대 가닥에 닉을 생성함으로써 DSB를 도입한다 (즉, 이중 닉킹). 일부 구현예에서, 이중 닉킹의 사용은 특이성을 개선하고 오프-표적 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 니카제는 표적 DNA에서 이중 닉을 생성하기 위해 DNA의 반대 가닥을 표적화하는 2개의 개별 가이드 RNA와 함께 사용된다. 일부 구현예에서, 니카제는 표적 DNA에서 이중 닉을 생성하기 위해 매우 근접하도록 선택되는 2개의 개별 가이드 RNA와 함께 사용된다.
- [0790] 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 클리바세 및 니카제 활성이 결합되어 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 dCas DNA-결합 폴리펩타이드를 포함한다. dCas 폴리펩타이드는 DNA-결합 활성을 갖지만 본질적으로 촉매 (클리바세/니카제) 활성이 결합되어 있다. 일부 구현예에서, dCas 폴리펩타이드는 dCas9 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 클리바세 및 니카제 활성이 결합된 RNA-가이드된 DNA-결합체 또는 dCas DNA-결합 폴리펩타이드는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, 상기 논의된 Cas 뉴클레아제)의 한 버전으로, 이의 내핵분해 활성 부위가, 예를 들어, 이의 촉매 도메인에서 하나 이상의 변경 (예를 들어, 점 돌연변이)에 의해 비활성화된다. 예를 들어, 문헌 (US 2014/0186958 A1; US 2015/0166980 A1)을 참조한다.
- [0791] 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 하나 이상의 이중 기능성 도메인을 포함한다 (예를 들어, 융합 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다).
- [0792] 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA-결합체의 세포 핵으로의 수송을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 이중 기능성 도메인은 핵 위치 신호 (NLS)일 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 1 내지 10개의 NLS(들)와 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 1 내지 5개의 NLS(들)와 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 하나의 NLS와 융합될 수 있다. 하나의 NLS가 사용되는 경우, NLS는 RNA-가이드된 DNA-결합체 서열의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다. 또한 RNA-가이드된 DNA 결합체 서열 내에 삽입될 수 있다. 다른 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합체는 하나 초과

의 NLS와 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합체는 2, 3, 4 또는 5개의 NLS와 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 2개의 NLS와 융합될 수 있다. 특정 상황에서, 2개의 NLS는 동일하거나 (예를 들어, 2개의 SV40 NLS) 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 카복시 말단에 연결된 2개의 SV40 NLS 서열에 융합된다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 2개의 NLS와 융합될 수 있는데, 하나는 N-말단에 연결되고 하나는 C-말단에 연결된다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 3개의 NLS와 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 NLS 없이 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, NLS는, 예를 들어, SV40 NLS, PKKKRKV (서열번호 600) 또는 PKKKRRV (서열번호 601)와 같은 단일분절 (monopartite) 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, NLS는 뉴클레오폴라스민의 NLS, KRPAATKKAGQAKKKK (서열번호 602)와 같은 이분절 (bipartite) 서열일 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 PKKKRKV (서열번호 600) NLS는 RNA-가이드된 DNA-결합체의 C-말단에 연결될 수 있다. 하나 이상의 링커는 임의로 융합 부위에 포함된다.

[0793] 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA 결합체의 세포내 반감기를 변형시킬 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA 결합체의 반감기가 증가될 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체의 반감기가 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA-결합체의 안정성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA-결합체의 안정성을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 단백질 분해를 위한 신호 펩타이드로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질 분해는, 예를 들어, 프로테아좀, 리소좀 프로테아제 또는 칼파인 프로테아제와 같은 단백질분해 효소에 의해 매개될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 PEST 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, RNA-가이드된 DNA-결합체는 유비퀴틴 또는 폴리유비퀴틴 사슬의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 유비퀴틴은 유비퀴틴-유사 단백질 (UBL)일 수 있다. 유비퀴틴-유사 단백질의 비제한적인 예는 작은 유비퀴틴-유사 변형체 (SUMO), 유비퀴틴 교차반응 단백질 (UCRP, 인터페론-자극 유전자-15 (ISG15)로도 알려져 있음), 유비퀴틴-관련 변형체-1 (URM1), 뉴런-전구체-세포-발현 발달 하향조절된 단백질-8 (NEDD8, 예스. 세레비세에 (*S. cerevisiae*)에서 Rub1로도 불림), 인간 백혈구 항원 F-연관 (FAT10), 자가포식-8 (ATG8) 및 -12 (ATG12), Fau 유비퀴틴-유사 단백질 (FUB1), 막-고정 UBL (MUB), 유비퀴틴 폴드-변형체-1 (UFM1), 및 유비퀴틴-유사 단백질-5 (UBL5)를 포함한다.

[0794] 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 마커 도메인일 수 있다. 마커 도메인의 비제한적인 예는 형광 단백질, 정제 태그, 에피토프 태그, 및 리포터 유전자 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마커 도메인은 형광 단백질일 수 있다. 적합한 형광 단백질의 비제한적인 예는 녹색 형광 단백질 (예를 들어, GFP, GFP-2, tagGFP, turboGFP, sfGFP, EGFP, Emerald, Azami Green, Monomeric Azami Green, CopGFP, AceGFP, ZsGreen1), 황색 형광 단백질 (예를 들어, YFP, EYFP, Citrine, Venus, YPet, PhiYFP, ZsYellow1), 청색 형광 단백질 (예를 들어, EBFP, EBFP2, Azurite, mKalamal, GFPuv, Sapphire, T-sapphire), 청록색 형광 단백질 (예를 들어, ECFP, Cerulean, CyPet, AmCyan1, Midoriishi-Cyan), 적색 형광 단백질 (예를 들어, mKate, mKate2, mPlum, DsRed 단량체, mCherry, mRFP1, DsRed-Express, DsRed2, DsRed-단량체, HcRed-Tandem, HcRed1, AsRed2, eqFP611, mRaspberry, mStrawberry, Jred), 및 오렌지색 형광 단백질 (mOrange, mKO, Kusabira-Orange, Monomeric Kusabira-Orange, mTangerine, tdTomato) 또는 임의의 다른 적합한 형광 단백질을 포함한다. 다른 구현예에서, 마커 도메인은 정제 태그 및/또는 에피토프 태그일 수 있다. 비제한적인 예시적인 태그는 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST), 키틴 결합 단백질 (CBP), 말토오스 결합 단백질 (MBP), 티오레독신 (TRX), 폴리 (NANP), 직렬 친화성 정제 (TAP) 태그, myc, AcV5, AU1, AU5, E, ECS, E2, FLAG, HA, nus, Softag 1, Softag 3, Strep, SBP, Glu-Glu, HSV, KT3, S, S1, T7, V5, VSV-G, 6xHis, 8xHis, 비오틴 카복실 담체 단백질 (BCCP), 폴리-His, 및 갈모듈린을 포함한다. 비제한적인 예시적인 리포터 유전자는 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST), 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP), 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제 (CAT), 베타-갈락토시다제, 베타-글루쿠로니다제, 루시퍼라제, 또는 형광 단백질을 포함한다.

[0795] 추가 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA-결합체를 특정 세포기관, 세포 유형, 조직, 또는 기관에 표적화할 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 RNA-가이드된 DNA-결합체를 미토콘드리아에 표적화할 수 있다.

[0796] 추가 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 이펙터 (effector) 도메인일 수 있다. RNA-가이드된 DNA-결합체가 표적 서열로 지시되는 경우, 예를 들어 Cas 뉴클레아제가 gRNA에 의해 표적 서열로 지시되는 경우, 이펙터 도메인은 표적 서열을 변형하거나 영향을 미칠 수 있다. 일부 구현예에서, 이펙터 도메인은 핵산 결합 도메인, 뉴클레아제 도메인 (예를 들어, 비-Cas 뉴클레아제 도메인), 후성적 변형 도메인, 전사 활성화 도메인, 또는 전사

억제인자 도메인으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 FokI 뉴클레아제와 같은 뉴클레아제이다. 예를 들어, 미국 특허 제9,023,649호를 참조한다. 일부 구현예에서, 이중 기능성 도메인은 전사 활성화제 또는 억제인자이다. 예를 들어, 문헌 (Qi et al., "Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression," *Cell* 152:1173-83 (2013); Perez-Pinera et al., "RNA-guided gene activation by CRISPR-Cas9-based transcription factors," *Nat. Methods* 10:973-6 (2013); Mali et al., "CAS9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering," *Nat. Biotechnol.* 31:833-8 (2013); Gilbert et al., "CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes," *Cell* 154:442-51 (2013))을 참조한다. 이와 같이, RNA-가이드된 DNA-결합체는 본질적으로 가이드 RNA를 사용하여 원하는 표적 서열에 결합하도록 지시될 수 있는 전사 인자가 된다.

[0797] **E. gRNA의 효능 결정**

[0798] 일부 구현예에서, gRNA의 효능은 RNP를 형성하는 다른 성분과 함께 전달되거나 발현될 때 결정된다. 일부 구현예에서, gRNA는 RNA-가이드된 DNA 결합제, 예컨대 Cas 단백질, 예를 들어, Cas9와 함께 발현된다. 일부 구현예에서, gRNA는 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제, 예컨대 Cas 뉴클레아제 또는 니카제, 예를 들어, Cas9 뉴클레아제 또는 니카제를 이미 안정적으로 발현하는 세포주로 전달되거나 세포주에서 발현된다. 일부 구현예에서, gRNA는 RNP의 일부로서 세포에 전달된다. 일부 구현예에서, gRNA는 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제, 예컨대 Cas 뉴클레아제 또는 니카제, 예를 들어, Cas9 뉴클레아제 또는 니카제를 암호화하는 mRNA와 함께 세포로 전달된다.

[0799] 본원에 기재된 바와 같이, 본원에 개시된 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 및 가이드 RNA의 사용은 DNA에 이중-가닥 파괴를 유발하여 세포 기계에 의한 복구시 삽입/결실 (인델) 돌연변이 형태로 오류를 생성할 수 있다. 인델로 인한 많은 돌연변이는 관독 프레임을 변경하거나 조기 중지 코돈을 도입하여 비-기능적 단백질을 생성한다.

[0800] 일부 구현예에서, 특정 gRNA의 효능은 시험관내 모델을 기반으로 결정된다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델은 Cas9 (HEK293\_Cas9)를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포이다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델은 HUH7 인간 간암종 세포이다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델은 HepG2 세포이다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델은 1차 인간 간세포이다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델은 1차 사이노물구스 간세포이다. 1차 인간 간세포 사용과 관련하여, 상업적으로 이용 가능한 1차 인간 간세포를 사용하여 실험 간의 일관성을 높일 수 있다. 일부 구현예에서, 시험관내 모델에서 (예를 들어, 1차 인간 간세포에서) 결실 또는 삽입이 발생하는 오프-표적 부위의 수는, 예를 들어, Cas9 mRNA 및 가이드 RNA로 시험관내에서 형질감염된 1차 인간 간세포로부터 게놈 DNA를 분석하여 결정된다. 일부 구현예에서, 그러한 결정은 Cas9 mRNA, 가이드 RNA 및 공여자 올리고뉴클레오티드로 시험관내 형질감염된 1차 인간 간세포로부터의 게놈 DNA를 분석하는 단계를 포함한다. 그러한 결정을 위한 예시적인 절차는 아래 작업 실시예에서 제공된다.

[0801] 일부 구현예에서, 특정 gRNA의 효능은 gRNA 선택 과정을 위한 다수의 시험관내 세포 모델에 걸쳐 결정된다. 일부 구현예에서, 선택된 gRNA와 데이터의 세포주 비교가 수행된다. 일부 구현예에서, 다중 세포 모델에서의 교차 스크리닝이 수행된다.

[0802] 일부 구현예에서, 특정 gRNA의 효능은 생체내 모델을 기반으로 결정된다. 일부 구현예에서, 생체내 모델은 설치류 모델이다. 일부 구현예에서, 설치류 모델은 *LDHA* 유전자를 발현하는 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류 모델은 인간 *LDHA* 유전자를 발현하는 마우스이다. 일부 구현예에서, 생체내 모델은 비-인간 영장류, 예를 들어, 사이노물구스 원숭이이다.

[0803] 일부 구현예에서, 가이드 RNA의 효능은 *LDHA*의 퍼센트 편집으로 측정된다. 일부 구현예에서, *LDHA*의 퍼센트 편집은, 예를 들어, 시험관내 모델의 경우 전체 세포 용해물로부터, 생체내 모델의 경우 조직에서 *LDHA* 단백질의 녹다운을 달성하는 데 필요한 퍼센트 편집과 비교된다.

[0804] 일부 구현예에서, 가이드 RNA의 효능은 표적 세포 유형의 게놈 내 오프-표적 서열에서 인델의 수 및/또는 빈도에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 세포 집단에서 매우 낮은 빈도 (예를 들어, < 5%)로 및/또는 표적 부위에서 인델 생성 빈도에 비해 오프-표적 부위에서 인델을 생성하는 효과적인 가이드 RNA가 제공된다. 따라서, 본 개시내용은 표적 세포 유형 (예를 들어, 간세포)에서 오프-표적 인델 형성을 나타내지 않거나 세포 집단에서 및/또는 표적 부위에서의 인델 생성 빈도에 비해 < 5%의 오프-표적 인델 형성 빈도를 생성하는 가이드 RNA를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표적 세포 유형 (예를 들어, 간세포)에서 임의의 오프 표적 인델 형성도 나타내지 않는 가이드 RNA를 제공한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 방법에 의

해 평가된 바와 같이, 5개 미만의 오프-표적 부위에서 인텔을 생성하는 가이드 RNA가 제공된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 방법에 의해 평가된 바와 같이, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 오프-표적 부위(들)에서 인텔을 생성하는 가이드 RNA가 제공된다. 일부 구현예에서, 오프-표적 부위(들)는 표적 세포 (예를 들어, 간세포) 계층의 단백질 암호화 영역에서 발생하지 않는다.

[0805] 일부 구현예에서, 표적 DNA에서 삽입/결실 ("인텔") 돌연변이 및 상동성 지시된 복구 (HDR) 이벤트의 형성과 같은 유전자 편집 이벤트를 검출하는 것은 태그된 프라이머를 사용한 선형 증폭을 사용하고 태그된 증폭 산물을 분리한다 (이하, "LAM-PCR" 또는 "선형 증폭 (LA)" 방법으로 지칭됨).

[0806] 일부 구현예에서, 가이드 RNA의 효능은 체액, 예를 들어, 혈청, 혈장, 혈액 또는 소변과 같은 샘플에서 글리콜레이트 수준 및/또는 옥살레이트 수준을 측정함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA의 효능은 혈청 또는 혈장 내 글리콜레이트 수준 및/또는 소변 내 옥살레이트 수준을 측정함으로써 측정된다. 혈청 또는 혈장 내 글리콜레이트 수준의 증가 및/또는 소변 내 옥살레이트 수준의 감소는 효과적인 가이드 RNA를 나타낸다. 일부 구현예에서, 소변 옥살레이트는 0.7 mmol/24시간/1.73 m<sup>2</sup> 미만으로 감소된다. 일부 구현예에서, 글리콜레이트 및 옥살레이트의 수준은 세포 배양 배지 또는 혈청 또는 혈장을 사용한 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 검정을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 글리콜레이트 및 옥살레이트의 수준은 편집을 측정하는 데 사용되는 동일한 시험관내 또는 생체내 시스템 또는 모델에서 측정된다. 일부 구현예에서, 글리콜레이트 및 옥살레이트의 수준은 세포, 예를 들어, 1차 인간 간세포에서 측정된다. 일부 구현예에서, 글리콜레이트 및 옥살레이트의 수준은 HUH7 세포에서 측정된다. 일부 구현예에서, 글리콜레이트 및 옥살레이트의 수준은 HepG2 세포에서 측정된다.

[0807] **II. 치료 방법**

[0808] 본원에 개시된 gRNA 및 관련 방법 및 조성물은 *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB)를 유도하고 *LDHA* 유전자의 발현을 감소시키는 데 유용하다. 본원에 개시된 gRNA 및 관련 방법 및 조성물은 고수산화증의 치료 및 예방 및 고수산화증의 증상 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA는 옥살산칼슘 생성, 기관에서의 옥살산칼슘 침착, 원발성 고수산화증 (PH1, PH2 및 PH3 포함), 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증 및 혈뇨의 치료 및 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA는 콩팥 또는 간 이식의 필요성을 지연 또는 개선하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA는 말기 신장 질환 (ESRD)을 예방하는데 유용하다. 본원에 개시된 gRNA의 투여는 혈청 또는 혈장 글리콜레이트를 증가시키고 옥살레이트 생성 또는 축적을 감소시켜 더 적은 옥살레이트가 소변으로 배설되도록 할 것이다. 따라서, 하나의 양상에서, 치료/예방의 효과는 혈청 또는 혈장 글리콜레이트를 측정하여 평가할 수 있고, 여기서, 글리콜레이트 수준의 증가는 효과를 나타낸다. 일부 구현예에서, 치료/예방의 효과는 소변 옥살레이트와 같은 샘플에서 옥살레이트를 측정하여 평가할 수 있고, 여기서, 소변 옥살레이트의 감소는 효과를 나타낸다.

[0809] 건강한 대상체의 소변에서 정상적인 1일 옥살레이트 배설물은 약 45 mg 미만이고, 24시간당 약 45 mg을 초과하는 농도는 임상 고수산화증으로 간주된다 (예를 들어, 문헌 (Bhasin et al., World J Nephrol 2015 May 6; 4(2): 235-244; and Cochat P., Rumsby G. (2013). N Engl J Med 369:649-658) 참조). 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA 및 조성물의 투여는 대상체가 임상 고수산화증과 관련된 소변 옥살레이트의 수준을 더 이상 나타내지 않도록 옥살레이트의 수준을 감소시키는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA 및 조성물의 투여는 대상체의 소변 옥살레이트를 24시간의 기간 내에 약 45 또는 40 mg 미만으로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA 및 조성물의 투여는 대상체의 소변 옥살레이트를 24시간의 기간 내에 약 35 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 25 mg 미만, 약 20 mg 미만, 약 15 mg 미만 또는 약 10 mg 미만으로 감소시킨다.

[0810] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 약제학적 제형 중 임의의 하나 이상은 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 치료 및/또는 예방은 약제/조성물의 단일 용량, 예를 들어, 1회 치료로 달성된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 고수산화증이다.

[0811] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 약제학적 제형 중 임의의 하나 이상을 투여하는 단계 포함하여, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 고수산화증이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 약제학적 제형은, 예를 들어, 단일 용량으로, 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 단일 용량은 지속적인 치료 및/또는 예방을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 지속적인 치료 및/또는 예방을 달성한다. 본원에 사용된 바와 같은 지속적인 치료 및/또는 예방은 적어도 i) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15주; ii) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 18, 24, 30, 또는 36개월; 또는 iii) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10년에 걸쳐 연장되는 치료 및/또는 예방을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 억제학적 제형의 단일 용량은 대상체의 수명 기간 동안 본원에 기재된 임의의 징후를 치료 및/또는 예방하기에 충분하다.

- [0812] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 억제학적 제형 중 임의의 하나 이상을 포함, 투여 또는 전달하는 단계를 포함하여 표적 DNA를 변형시키는 (예를 들어, 이중 가닥 파괴 생성) 방법 또는 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 DNA는 *LDHA* 유전자이다. 일부 구현예에서, 표적 DNA는 *LDHA* 유전자의 엑손에 있다. 일부 구현예에서, 표적 DNA는 *LDHA* 유전자의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에 있다.
- [0813] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 gRNA, 조성물 또는 억제학적 제형 중 임의의 하나 이상을 포함, 투여 또는 전달하는 단계를 포함하여 표적 유전자의 조절을 위한 방법 또는 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 조절은 *LDHA* 표적 유전자의 편집이다. 일부 구현예에서, 조절은 *LDHA* 표적 유전자에 의해 암호화된 단백질의 발현에서의 변화이다.
- [0814] 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 유전자 편집을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 표적 *LDHA* 유전자 내에서 이중-가닥 파괴를 초래한다. 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 DSB의 비-상동성 단부 결합 동안 인텔 돌연변이의 형성을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 표적 *LDHA* 유전자에서 뉴클레오티드의 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 구현예에서, 표적 *LDHA* 유전자에서 뉴클레오티드의 삽입 또는 결실은 비-기능적 단백질을 초래하는 프레임 시프트 돌연변이 또는 조기 정지 코돈을 유도한다. 일부 구현예에서, 표적 *LDHA* 유전자에서 뉴클레오티드의 삽입 또는 결실은 표적 유전자 발현의 녹다운 또는 제거를 유도한다. 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 DSB의 상동성 지시된 복구를 포함한다.
- [0815] 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 *LDHA* 유전자 조절을 초래한다. 일부 구현예에서, *LDHA* 유전자 조절은 유전자 발현에서의 감소이다. 일부 구현예에서, 방법 또는 사용은 표적 유전자에 의해 암호화된 단백질의 감소된 발현을 초래한다.
- [0816] 일부 구현예에서, *LDHA* 유전자 내에 이중-가닥 파괴 (DSB)를 유도하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 임의의 하나 이상의 가이드 서열을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 임의의 하나 이상의 가이드 서열을 포함하는 gRNA는 *LDHA* 유전자에서 DSB를 유도하기 위해 투여된다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.
- [0817] 일부 구현예에서, *LDHA* 유전자를 변형하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 gRNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전은 *LDHA* 유전자를 변형시키기 위해 투여된다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.
- [0818] 일부 구현예에서, 고수산노증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함

하는 gRNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전은 고수산노증을 치료 또는 예방하기 위해 투여된다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 고수산노증은 원발성 고수산노증이다. 일부 구현예에서, 원발성 고수산노증은 1형 (PH1), 2형 (PH2), 또는 3형 (PH3)이다. 일부 구현예에서, 고수산노증 특발성이다.

[0819] 일부 구현예에서, 옥살산칼슘 생성 및/또는 침착을 감소 또는 제거하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 투여하는 단계를 포함한다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

[0820] 일부 구현예에서, PH1, PH2, 또는 PH3을 포함하는 원발성 고수산노증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 투여하는 단계를 포함한다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

[0821] 일부 구현예에서, 전신성 옥살산증을 포함한 옥살산증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 투여하는 단계를 포함한다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

[0822] 일부 구현예에서, 혈뇨를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되고, 이는 서열번호 1 내지 84의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 가이드 RNA, 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전을 투여하는 단계를 포함한다. 가이드 RNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

[0823] 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 gRNA 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074, 1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전은 소변에서 옥살레이트 수준을 감소시키기 위해 투여된다. gRNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

[0824] 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 84 및 100 내지 192의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 gRNA 또는 서열번호 1001, 1005, 1007, 1008, 1014, 1023, 1027, 1032, 1045, 1048, 1063, 1067, 1069, 1071, 1074,

1076, 1077, 1078, 1079, 및 1081의 임의의 하나 이상의 sgRNA, 또는, 예를 들어, 서열번호 2001, 2005, 2007, 2008, 2014, 2023, 2027, 2032, 2045, 2048, 2063, 2067, 2069, 2071, 2074, 2076, 2077, 2078, 2079, 및 2081로 나타낸 이의 변형된 버전은 혈청 또는 혈장에서 혈청 글리콜레이트를 증가시키기 위해 투여된다. gRNA는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제 또는 Cas 뉴클레아제 (예를 들어, Cas9)와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA 또는 벡터와 함께 투여될 수 있다.

- [0825] 일부 구현예에서, Cas 뉴클레아제와 같은 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제와 함께 표 1의 가이드 서열을 포함하는 gRNA는 DSB를 유도하고, 복구 동안 비-상동 말단 결합 (NHEJ)은 *LDHA* 유전자의 돌연변이를 유도한다. 일부 구현예에서, NHEJ는 뉴클레오티드(들)의 결실 또는 삽입을 유발하고, 이는 *LDHA* 유전자에서 프레임 시프트 또는 넌센스 돌연변이를 유도한다.
- [0826] 일부 구현예에서, 본 발명의 가이드 RNA를 (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서) 투여하면 대상체에서 글리콜레이트의 수준 (예를 들어, 혈청 또는 혈장 수준)이 증가하므로 옥살레이트 축적을 예방한다.
- [0827] 일부 구현예에서, 혈청 글리콜레이트를 증가시키면 소변 옥살레이트의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 소변 옥살레이트의 감소는 기관에서의 옥살산칼슘 형성 및 침착을 감소 또는 제거한다.
- [0828] 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 소, 돼지, 원숭이, 양, 개, 고양이, 어류 또는 가금류이다.
- [0829] 일부 구현예에서, 표 1의 가이드 서열 중 임의의 하나 이상 또는 표 2로부터의 하나 이상의 sgRNA (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서)를 포함하는 가이드 RNA의 용도는 고수산노증을 갖는 인간 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 제공된다.
- [0830] 일부 구현예에서, 가이드 RNA, 조성물, 및 제형은 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA, 조성물, 및 제형은 간 순환으로 투여된다.
- [0831] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 가이드 RNA를 포함하는 조성물의 단일 투여는 돌연변이 단백질의 발현을 낮추는 데 충분하다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 가이드 RNA를 포함하는 조성물의 1회 초과 투여는 치료 효과를 최대화하는데 유익할 수 있다.
- [0832] 일부 구현예에서, 치료는 고수산노증 질환 진행을 늦추거나 중단시킨다.
- [0833] 일부 구현예에서, 치료는 말기 신장 질환 (ESRD)의 진행을 늦추거나 중단시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 콩팥 및/또는 간 이식의 필요성을 늦추거나 중단시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 고수산노증 증상의 개선, 안정화, 또는 변화를 늦추는 것을 초래한다.
- [0834] **A. 병용 요법**
- [0835] 일부 구현예에서, 본 발명 (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서) 표 1에 개시된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 하나의 gRNA를 포함하는 병용 요법을 상기 기재된 바와 같이 고수산노증 및 이의 증상을 완화시키는 데 적합한 추가 요법과 함께 포함한다.
- [0836] 일부 구현예에서, 고수산노증에 대한 추가 요법은 비타민 B6, 수화, 신장 투석, 또는 간 또는 콩팥 이식이다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 *LDHA* 유전자를 파괴하는 또 다른 제제, 예를 들어 *LDHA* 유전자에 지시된 siRNA이다. 일부 구현예에서, *LDHA* 유전자에 지시된 siRNA는 DCR-PHXC이다. 일부 구현예에서, 예컨대 고수산노증이 PH1에 의해 야기되는 경우, 추가 요법은, 예를 들어, *HAO1* 유전자에 지시된 siRNA와 같은 *HAO1* 유전자를 파괴하는 제제이다. 일부 구현예에서, *HAO1* siRNA는 루마시란 (ALN-G01; Alnylam)이다.
- [0837] 일부 구현예에서, 병용 요법은 *HAO1* 또는 *LDHA*를 표적화하는 siRNA와 함께 표 1에 개시된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 하나의 gRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 *LDHA*의 발현을 추가로 감소 또는 제거할 수 있는 임의의 siRNA이다. 일부 구현예에서, siRNA는 (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서) 표 1에 개시된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 하나의 gRNA 뒤에 투여된다. 일부 구현예에서, siRNA는 본원에 제공된 임의의 gRNA 조성물로 치료한 후 정기적으로 투여된다.
- [0838] 일부 구현예에서, 병용 요법은 *LDHA*를 표적화하는 안티센스 뉴클레오티드와 함께 (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서) 표 1에 개시된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 하나의 gRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 안티센스 뉴클레오티드는 *LDHA*의 발현을 추가로 감소 또는 제거할 수 있는 임의의 안티센스 뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, 안티센스 뉴클레오티드는 (예를 들어, 본원에 제공된 조성물에서) 표 1에 개시

된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 하나의 gRNA 뒤에 투여된다. 일부 구현예에서, 안티센스 뉴클레오티드는 본원에 제공된 임의의 gRNA 조성물로 처리 후 정기적으로 투여된다.

- [0839] **B. gRNA 조성물의 전달**
- [0840] 지질 나노입자 (LNP)는 뉴클레오티드 및 단백질 카고 (cargo)의 전달을 위한 잘 알려진 수단이고, 본원에 개시된 가이드 RNA, 조성물 또는 약제학적 제형의 전달에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, LNP는 핵산, 단백질, 또는 단백질과 함께 핵산을 전달한다.
- [0841] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 하나의 gRNA를 대상체에게 전달하는 방법을 포함하고, 여기서, gRNA는 LNP와 회합된다. 일부 구현예에서, gRNA/LNP는 또한 Cas9 또는 Cas9를 암호화하는 mRNA와 회합된다.
- [0842] 일부 구현예에서, 본 발명은 개시된 임의의 하나의 gRNA 및 LNP를 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 Cas9 또는 Cas9를 암호화하는 mRNA를 추가로 포함한다.
- [0843] 일부 구현예에서, LNP는 양이온성 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, LNP는 3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 (9Z, 12Z)-옥타데카-9, 12-디에노에이트)로도 불리는 (9Z, 12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9, 12-디에노에이트 또는 또 다른 이온화 가능한 지질을 포함한다. 예를 들어, WO/2017/173054 및 본원에 기재된 참조문헌을 참조한다. 일부 구현예에서, LNP는 약 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 또는 6.5의 양이온성 지질 아민 대 RNA 포스페이트 (N:P)의 물 비를 포함한다. 일부 구현예에서, LNP 지질과 관련하여 용어 양이온성 및 이온화 가능한 상호교환 가능하고, 예를 들어, 이온화 가능한 지질은 pH에 따라 양이온성이다.
- [0844] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 gRNA와 회합된 LNP는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는데 사용하기 위한 것이다.
- [0845] 전기천공은 카고 전달을 위한 잘 알려진 수단이고, 임의의 전기 천공 방법은 본원에 개시된 임의의 하나의 gRNA를 전달을 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 전기천공은 본원에 개시된 임의의 하나의 gRNA 및 Cas9 또는 Cas9를 암호화하는 mRNA를 전달하는 데 사용될 수 있다.
- [0846] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 하나의 gRNA를 생체의 세포에 전달하는 방법을 포함하고, 여기서, gRNA는 LNP와 회합되거나 LNP와 회합되지 않는다. 일부 구현예에서, gRNA/LNP 또는 gRNA는 또한 Cas9 또는 Cas9를 암호화하는 mRNA와 회합된다.
- [0847] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 가이드 RNA 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 벡터에서 암호화되고, 지질 나노입자로 제형화되거나 이를 통해 투여된다; 예를 들어, 2017년 3월 30일에 출원되고 2017년 5월 10일에 공개된 "CRISPR/CAS 구성요소를 위한 지질 나노입자 제형"이라는 명칭의 WO/2017/173054를 참조하고, 상기 특허는 그 내용이 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0848] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 가이드 서열 중 임의의 하나 이상을 포함하는 임의의 가이드 RNA를 암호화하는 DNA 또는 RNA 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 가이드 RNA 서열 이외에, 벡터는 가이드 RNA를 암호화하지 않는 핵산을 추가로 포함한다. 가이드 RNA를 암호화하지 않는 핵산은 프로모터, 인핸서, 조절 서열, 및 Cas9와 같은 뉴클레아제일 수 있는 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 핵산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 벡터는 crRNA, trRNA, 또는 crRNA 및 trRNA를 암호화하는 하나 이상의 뉴클레오티드 서열(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 sgRNA를 암호화하는 하나 이상의 뉴클레오티드 서열(들) 및 Cas9 또는 Cpf1과 같은 Cas 뉴클레아제일 수 있는 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 crRNA를 암호화하는 하나 이상의 뉴클레오티드 서열(들), trRNA, 및 Cas9와 같은 Cas 단백질일 수 있는 RNA-가이드된 DNA 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 하나의 구현예에서, Cas9는 스트렙토코커스 피로게네스 (즉, Spy Cas9)로부터 유래된다. 일부 구현예에서, crRNA, trRNA, 또는 crRNA 및 trRNA (sgRNA일 수 있음)를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 자연 발생 CRISPR/Cas 시스템으로부터의 반복 서열의 전부 또는 일부가 측면에 있는 가이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. crRNA, trRNA, 또는 crRNA 및 trRNA를 포함하거나 이로 이루어진 핵산은 벡터 서열을 추가로 포함할 수 있고, 여기서, 벡터 서열은 crRNA, trRNA 또는 crRNA 및 trRNA와 함께 자연적으로 발견되지 않는 핵산을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0849] 이 설명 및 예시적인 구현예는 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다. 이 명세서 및 첨부된 청구범위의 목적을 위해, 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 수량, 백분율, 또는 비율을 표현하는 모든 숫자 및

기타 수치는 아직 비변형된 범위 내에서 모든 경우에 "약"이라는 용어에 의해 변형된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 나타내지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 얻고자 하는 원하는 성질에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 적어도 청구 범위에 대한 등가 원칙의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 자릿수와 일반적인 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다.

[0850] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the" 및 임의의 단어의 임의의 단수 사용은 명시적이고 명확하게 하나의 대상으로 제한되지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 점에 유의한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하다" 및 이의 문법적 변형은 비제한적인 것으로 의도되어, 목록에 있는 항목의 인용이 나열된 항목에 대체되거나 추가될 수 있는 다른 유사한 항목을 배제하지 않도록 한다.

[0851] **실시예**

[0852] 다음 실시예는 특정 개시된 구현예를 예시하기 위해 제공되고, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0853] 실시예 1 - 재료 및 방법

[0854] 뉴클레아제 mRNA의 시험관내 전사 ("IVT")

[0855] N1-메틸 슈도-U를 포함하는 캡핑 및 폴리아데닐화 스트렙토코커스 피오게네스 ("Spy") Cas9 mRNA는 선형화된 플라스미드 DNA 주형 및 T7 RNA 폴리머라제를 사용하여 시험관내 전사에 의해 생성되었다. T7 프로모터 및 전사를 위한 서열을 포함하는 플라스미드 DNA (본원에 기재된 mRNA를 포함하는 mRNA를 생성하기 위한) (예시적인 ORF에 대해 아래 표 24의 서열번호 501-515 참조)는 37°C에서 항온처리하여 다음 조건에서 XbaI로 분해를 완료함으로써 선형화되었다: 200 ng/ $\mu$ L 플라스미드, 2 U/ $\mu$ L XbaI (NEB) 및 1x 반응 완충액. 반응을 65°C에서 20 분 동안 가열함으로써 XbaI를 비활성화시켰다. 선형화된 플라스미드를 실리카 맥시 스피ن 컬럼 (Epoch Life Sciences)을 사용하여 효소 및 완충액 염으로부터 정제하고, 아가로스 겔로 분석하여 선형화를 확인하였다. Cas9 변형된 mRNA를 생성하기 위한 IVT 반응은 다음 조건에서 37°C에서 4시간 동안 항온처리되었다: 50 ng/ $\mu$ L 선형화된 플라스미드; 각각 2 mM의 GTP, ATP, CTP, 및 N1-메틸 슈도-UTP (Trilink); 10 mM ARCA (Trilink); 5 U/ $\mu$ L T7 RNA 폴리머라제 (NEB); 1 U/ $\mu$ L Murine RNase 억제제 (NEB); 0.004 U/ $\mu$ L 무기 이. 콜리 피로포스파타제 (NEB); 및 1x 반응 완충액. 4시간 항온처리 후, TURBO DNase (ThermoFisher)를 최종 농도 0.01 U/ $\mu$ L로 첨가하고, 반응물을 추가 30분 동안 항온처리하여 DNA 주형을 제거하였다. Cas9 mRNA는 제조사의 프로토콜 (ThermoFisher)에 따라 MegaClear 전사 클립-업 키트를 사용하여 효소와 뉴클레오티드로부터 정제되었다. 대안적으로, Cas9 mRNA는 LiCl 침전 방법으로 정제되었고, 일부 경우에는 접선 유동 여과에 의한 추가 정제가 이어졌다. 전사체 농도는 260 nm (Nanodrop)에서 흡광도를 측정하여 결정하고, 전사체는 Bioanalyzer (Agilent)에 의한 모세관 전기영동으로 분석하였다.

[0856] 실시예에서 사용된 Cas9 mRNA의 전사를 위한 서열은 표 24에 나타낸 바와 같이 서열번호 501 내지 515로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0857]

[표 24] 예시적인 Cas9 mRNA 서열

서열번호	서열
501	GGGTCCCGCAGTCCGGGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGAGCCCTTATTCGGATCCGCCACCATGGAC AAGAAATACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAACAGCGTCCGATGGCAGTGCATCAGACGGAATACAAGGTCCCGAG CAAAGAGTTCAAAGTCTGGAAACACAGACAGCACAGCATCAAGATGACCGTGTGAGGAGCAGTGTGTCGACAGCG GAGAAACAGCAGAAAGCAACAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAAGATACAAAGAAAGAAAGAAAGAAATCTGCTACCT GCAGAAATCTTCCAGCAACGAAATGGCAAGGTGACGACAGGTTTCCACAGACTGGAAAGAAAGTCTTCTGGTGAAG AAGACAAGAGCAGCAAGACCCCTCTCCGAAACACTCTGCAAGTCCGCAAGTCCGAAATACCACAAAGATACCAGCAATC TACCACCTGAGAAAGAAAGCTGGTCGACAGCACAGAAAGGACAGCTGAGACTGATCTACTGGCCTGGCCACACATGAT CAAAGTTAGAGGACACTTCTGTATCGAAGGACCTGAAACCCGCGCAACAGCGGAGTCCGCAAGGCAATCTTAGAGCTGG TCCAGACATACAACCAAGTGTTCGAAAGAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCCGCAAGGCAATCTTAGAGCTGAAGA CTGAGCAAGCAGAAAGACTGGAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAGAAACCGGACTGTTCCGGAAACCTGA TCGCACTAGCTGGACTGACCCGAACTTCAAGCAACTTCGACTGGCAGAAAGCAGCAAGGCTGAGCTGAGCAAG GACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACGACTGCTGCGCAGCAAGAAAGAA CCTGAGCGACGCAATCTGCTGAGCGACATCTGAGATCAACACAGAAATCAAAAGGCCACCGCTGAGCGCAAGCATGA TCAAGATACGACGAAACCCAGGACTGACACTGCTGAAAGGCACTGGTCAAGCAAGCAGCTGCCGGAATAAGTCAAG GAAATCTTCTCGACAGCAAGAACGGATACGAGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGATTTCTACAAGTT CATCAAGCCGATCTGGAAAGATGGACGGAAACAGAAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAAGCTGCTGAGAAAG CAGAGACATTCGACAAACGGAACTCCCGACCCAGATCCACTGGGAGAACTGCACGCAATCTGAGAAAGACAGGAAG ACTTCTACCCGTTCTGAAAGGCAACAGAAAGATCGAAAGATCTGAAAGTCTGACATTCAGAAATCCCGTACTACGTCGACCCG TGGCAAGAGGAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGGCAAGAAAGGCAAGAAACAATCACACCGGTGGAATTCGAAAGAT CGTCGACAAAGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCAATCGAAAGATGAAAGTGAACAAGCTTCGCAAGAAACCTCCGCAAGAAAGGTTCC TGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATCTTCAAGTCTACACGAACTGCAAAAGTCAAAAGTCAAGTCAACAGAGGAATG AGAAAGCCGGCATTTCTGAGCGGAAACAGAAAGGCAATCTGCTGACTGCTTCAAGCAAAACAGAAAGGTCACAGT CAAAGCTGAAAGGAACTACTTCAAGAGATCGAATGCTTCCAGAGTCAAGCTCAGCGGAGTCAAGAGACAGATTC ACGCAAGCCTGGAAACATACCAGCCTGTGAAGATCATCAAGGCAAGGACTTCTGGCACACGAAAGAAACGAAGAC ATCTGGAGACATGCTGACACTGACTGTTTCGAAAGCAGAGAAATGATCGAAGAAAGTCAAGAGAAAGTCAAGAGAAAGTCA CCGTTTCGACGCAAGGTCATGAAAGCCTGAAAGAAAGATACAGAGATGGGAAAGTCAAGAGAAAGTCAAGAGAAAGTCA AACGGAAATCAGAGCAAGCAGGGGAAAGACAACTCTGGACTTCTGAAAGCGCAGGATTCGCAACAGAAACTTCAT GCAGCTGATCCAGAGCAGCTGACTGACTGAAAGGAAAGACATCCAGAAAGGCAAGGTCAGCGGACAGGGAAGCAGCTG CACGAAACATCGCAAACTGGCAGGAAAGCCCGCAATCAAGAAAGGAAATCTCGAGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACT GGTCAAAGTCAATGGGAAAGACAAAGCCGGAACATCTGCTATCGAAATGGCAAGAGAAACCAAGCAACACAGAAAGGGA CAGAGAAACAAGCAGAAAGATGAAAGAAATCGAAAGAAAGGAACTGGGAAAGCCAGATCTCTGAAAGGAAACAC

[0858]

<p>CCGTCGAAAAACACAGTGTGCAAGAACGAAAAAGCTGTACTCTGTACTACCTGCAGAACCGGAAGAGACATGTACGTGACCA          GGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGACAGAGCTTCCTGAGAGGACGACAGCATCG          ACAACAAGTCTGTACAAGAAACGACAAAGAACAGAGAAAGAGCGGACAAAGTCCCGACAGTCCCGAGGAAAGTCTCAAGAAAT          GAAGAACTACTGGAGACAGCTGTGAAACGCAAGAGTGTATCAACAGAGAAAGTTCGACAACTCCACAAAGGCGAGAGAG          GGAGACTGAGCGAACTGGACAAGGCGAGGATTCATCAAGAGACAGCTGTGCGAAACAAAGACAGATCAAAAGCACCGTTCG          CACAGATCTGGACAGCAATGAACAAGTACGACGAAAGACAAAGTGTATCAGAGAAGTCAAGGGTCAATCACACTG          AAGAGCAAGCTGTGACGCGACTTCAGAAAGGACTTCAGTTCACAAAGTCAAGAAATCAAGCAAACTACCAACACCGCACAC          CGACGATACCTGAAACCGGACTGTGGACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAAGTGGAAAGCGAAATTCAGTCTACGGAG          ACTACAAGGTATACGACGTCAGAAAGATGATCGAAAGAGCAAGGAAATCGAAAGGCAACAGCAAAAGTACTCTTC          TACAGCAACATCATGAACTTTCAGACAGAAATCACACTGGCAACCGGAGAAATCAGAAAGAGACCCGCTGTATCGAAAC          AAACGGAAAAACAGGAAATCGTCTGGACAAGGGAAGACTTTCGCAACAGTCAAGAAAGTCTGAGCATGCCCGCAG          GTCACATCTGTCAAAGAGACAGAGTCCAGACAGGAGGATTCGCAAGGAAAGTCTGCCGAAAGAGAAAGAGAGACGCGACA          AGCTGATCCAAAGAAAGAGGACTGGACCCGAAAGATACGCGAGATTCGACAGCCCGACAGTCCATACAGGTCCTG          GTCGTCCAAAGTCTGAAAAGGGAAGAGCAAGAAAGTGAAGGCTCAAGGAACTGCTGGAAATCAAAATATGGAAA          GAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAAGCAAGGATACAGGAAAGTCAAGAAAGGACCTGATCATCAAG          CTCCGAAAGTACAGCTGTTCGAAACCGGAAAGAGAAATGCTGGCAAGCGGAGGAACTGCAGAAAGGGAA          ACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCCTGTACTGGCAAGCCACTACGAAAGTGAAGGGAAAGCCCGGAA          GACAACGAAACAGAGCAAGCTGTTCGAAACAGCACAAAGCACTCCCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGGAAATTCAG          CAAGAGATCATCCTGGCAGACGCAACCTGGACAAGTCTGAGCGGATACAAAGACAGACAGCAAGCGCGATCAGA          GAACAGGCAAGAAATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGACACCCGCGCACTTCAAGTACTTCGACACAC          AATCGCACAGAAAGAGATACAAAGCACAAAGGAAAGTCTGGACCACTGACCACTCCAGGCAATCAGGACTGTACG          AAACAAGATCGACTGAGCCAGTGGGAGGAGACGGAGGAAAGCCCGGAAAGAGAAAGAAAGGTTAGTCTAGTACGCCAT          CACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAAATAGAGAAAGAAATGAAATCAATGCTTATTCATCTTTCTTTCTTT          TCGTTGGTGTAAAGCCACACCCCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTTAATCAATTTGCCCTTTTCTGTGTCTCAATTAAT          AAAAAATGGAAGAAGCACTCGAG</p>	<p>AUGGCAAGAAAGUACAGCUCCGACUGGACAUCCGAAACAAACAGCGUCGGUUGGGCAGUACUACAGACGAAAUACAAG          AGGUCCUGGAAACACAGACAGACAGCAUCAAAGAAACCUAGUCCGACUCUGGACUCUGGUUUCGACAGCGGAGAAACAG          GAGAACAGCAAGAAAGAUACACAGAAAGAAAGAAACAGAAUCUGUACCUCCAGGAAAUUCGCAACAAAUUCGAAAUUGGC          UUCCACAGACUUGGAAGAAAGCUUCCUGUCGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG          AAAGUACCCGACAAUUCACCCUUGAAGAAAGAAAGUUGUCGACAGCAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG          AAAGUACAGAGGACAUUCCUGUAGAAAGGAGACCUUGAACCCCGGACACAGCGGUCGCAAGCUGUUCUCCAGCUGG          GUUCGAAAGAAACCCGUAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGGCAAG          CAGCUGCCGGGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG          AAGCCGAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCCUGGACACCCUGGCAACAGAAUACAAAGGACCCGUGAGCG          GCAAGAAACUGAGCGGACCGAAUCCUGUGAGCGACAUCCUGAGAGUACACAGAAUACAAAGGACCCGUGAGCGG</p>
	<p>502</p>

[0859]



GACAGCGGAGAAACAGCAGAAAGCAACAGCUGAAGAGAACAGCAAGAAAGAAAGAAUACACAAAGAAAGAAAGAACAGAAUC UGCUCUGGAGGAAUUCUUCAGCAACGAAUUGGCAAGGUCGACGACAGCUCUUCUCCAGAGCUUGGAAAGAAAGCUUG CUGGUCCGAAAGAAACAAAGAAACGACACCCGUAUCUGGAAACAUUCGUCGACGAGAGUCGUAUACCCACGAAAG UACCCGACAAUCUACCCUUGAGAAAGAGCUGGUCGACAGCACAGACAAAGGACACUCCGAGACUCUAGAUACCUACCGGCA CUGGCACACAUAGUUCAGUUCAGAGGACACUUCUUGAUCGAAGGACCUGAACCCCGGACACACAGCGACGUCGACAAAG CUGUUCUCCAGCUGGUCCAGACAUACACACAGCUGUUCGAAAGAAACCCGUAUCACGAAAGCGGAGUCGACGCAAG GCAUUCUUGAGCGCAAGACUAGCAAGAGCAAGAGUUGAAACCUUAGCUCGACGUCGCGGGGAAAGAAAGAAC GGACUUCUGGAAACCUUAGUCGACUGAGCCUGGACCCGACACCCUUGGCAACCUUGGCAAGAUUCGAGACCAAGAC GCAAAGCUGAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUUGGCAACCUUGGCAAGAUUCGAGACCAAGUACCGCA GACCUUUCUGGACAAAGAACCUAGCGGACGCAAUUCUGUGAGCGACAUUCUGAGAGUCAACACAGAAAUACACA AAGGCACCGCUGAGCGAAGCAUGAUCAGAGAUACGACGAACCCACAGGACCUACUCUGAAGGCAACUCUGAAGGCAACUGGUC AGACAGCGUCGCCGGAAGAAUCAAAGGAUUCUUCUGGACACAGCAAGAACCGGAUACCGGAGUAUACUUCGACGGGA GGAGCAAGCCAGGAAAGAAUUCAAAGUUCUACUAGCCUAGCCUUGAAAGAUUGGACGGAACAGAAAGAUUCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAAGACCUUGAGAAAGCAGAGAAUUCGACACCGAAACGAAAGAUUCGACGAGAAAGUUCGUGG GAACUGCACGCAUUCUGAGAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCUAGGAAACAGGAAAGAAAGAUUCGAAAGAAUUC CUGACAUUCAGAUCCCGUACUACGUCGACCGUGGCAAGGAAAGCAGAAAGGAAACAGCAAGUUCGUAAGAAAGAC GAAGAAACAUCACACCGUGGAAACUUCGAAAGUUCGUCGACAAAGGAGCAAGGCGCACAGAGCUUCUUCGAAAGAAUG ACAAUCUUCGACAAAGAACCUGCCGAAACGAAAGGUCUCGCGGAAAGCACAGCCUUGCUGACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAAUCUGACAAAGGUCAGUACGUCACAGAAAGAAUAGAAAGCCGGCUUCUUCGAGCGGGAACAGAAAGGCA AUCGUCGACUCUGUCUACAGCAACAGAAAGGUCACAGUCAAAGCAGCAGGAAAGGAAAGACUUCUCAAAGAAAGUCGAA UGCUCGACAGCUGGAAUUCAGCGGAGUCGAGACAGAUUCACGAAAGCUGGAAAGGAAAGACUACACGACCUUGAAG AUCUUCAGGAAAGGACUUCUGGACACGAAAGAAAGAAAGACAUUCUGGAAAGACUUCGUGGACACUCGACACUCGACUCG UUCGAAAGCAGAGAAUUGAUGAAGAAAGCUGAAGACAUACGCAACCUUGUUCGACGACAAAGGUCUUGAAGAGCUCG AAGAGAAAGAUACAGGUAUGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAAAGGAAUACAGAGAAAGCAGAGGAAAGCUCG GACAUUCUGGACUUCGAAAGAGCGGACGGAUUCGCAACAGAAACUUCUAGCAGCUGAUUCACGACGACAGCCUGAC AAGCCCGCAUUCAAAGAAAGGAAUUCUUCGACAGUCAAAGGUCGUCGACGAAACUUGGCAAGGUCUUGGAAAGACACAA GCCGAAACAUUCUUCGAAUUGGCAAGAAAACCAACACAGAAAGGACAGAAAGGACAGAAAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAUUCGAAAGAAUCAAAGGAAUCUGGAAAGCCAGAUUCUGAAGAAACCCCGGUCGAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACUACUCCUGGACGAGAAAGGAAAGGACAGUACUGUCGACCAAGGAAUCUGGACAUCAACGACU GAGCGACUACGACGUCGACCCACUUCGUCCCGCAGAUUCUUCGAAAGGACAGCAGCAGCAACAAAGGUCCUGACAAAG AAGCGCAAGAAACAGAGAAAGAGCGACACGUCGCCGAGAAAGAUUCGUCAGAAAGAUUGAAGAAACUUGGAGACA GCUUCUAGACGCAAGCUGAUACACAGAGAAAGUUCGACACCUUGACAAAGGCAAGAGAGAGGAGGACUGAGCGGAAUCU GGACAAGGCAAGGAUUCUCAAAGAGACGUCGUGGAAACAAAGACAGAUACAAAGCAGCUCGACAAAGUCCUUGGACAG CAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAACGCAAGCUGAUACAGAAAGUCAAAGGUAUCACACUAGAAAGGAAAGCUCUGGU

[0861]

<p>CAGGACUUCAGAAAGGACUUCACAAAGGUCAGAGAAUACAACAACUACCACCAGGACAGAGGACGCAUACCU          GAACGAGUCGCGGAAACAGCACUUAAGAAUACCCGAAAGCGAAUUCGAAUUCGUAUACCGGAGACUACAAGGU          CUACGACUCAAAGAUUAUCGCAAGAGCGAAACAGGAAUUCGAAUUCGAAAGGCAACAGAAAGUACUUCUACAAGCG          CAUCAUGAACUUCUCAAAGACAGAAUUCACUCGCAACGGAAGAAUUCAGAAAGAGACCGUGAUCCAAACAACCG          AGAAACAGGAAUUCUUCGCGCAAGGAAAGACUUCGCAACAGUACAGAAAGUUCUAGCAUUCGCGCAGGUCAA          CAUCGCAAGAAAGAAUUCGAGACAGGAGGAAUUCAGAAAGAAUUCUUCGCGGAAAGAAACAGGACAAAGCU          GAUCGCAAGAAAGGACUUGGACCCGGAAGAAUACGGAGGAAUUCAGACGCCGACAGUCGCAUACAGGUCUUGGU          CGUCGCAAGGUCGAAAGGAAAGAGCAAGAAAGUACGAGGAAUUCGAAAGAAUUCGUGGAAUUCACAAGUUGGAAAG          AAGCAGUUCGAAAGAAACCCGUAUCGACUUCGGAAGCAAGGAAUACAAGAAUUCGAAAGGACCCUUAUCAAA          GCUCCGAAAGUACAGCCUUIUCGAAACUGGAAACCGAAAGAAUUCGUGCAAGCGCAGGAAACUICGCAAGAAAGG          AAAGAACUCGCGACUUGCGAGCAAGUACUUAUCUUCUUCGAAACAGCUCUUCGAAAGGCAACUACGAAAGGACCC          GGAAGAACCGACAGAAACGCUUCGUGCAACAGCACAAAGCUCUUCGGAAGAAUUCGAAAGCAAGUACAGUACGCGA          AUUCAGCAAGAGUUCUUCGCGACGCAACCCUUGGCAAGGUCUUCGAGCCUUAACAACAGCAGAGACAAAGCC          GAUCAGAACAGGCAAGAAACAUUCACUUCACUUCGAAACAGCAGAAACUUCGGAAGCACCAGCAGCAUUCAGUACU          CGACAAACAUCGAGAAAGAGAUACAGAAAGCAAGGAAAGUUCGAGGACGCAACACUUAUCGAAUUCAGGACUAC          AGGACUUCGAAACAAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC</p>	<p>AUGGACAAAGAAUACAGCAUCGGACUGGACUUCGGAACAACAGCGUCGGUUGGGCAGUACACAGAGCAUACAAG          GUCCGAGCAAGAAGUUCAGGUUCUUGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAAGACCUUGAUCGGAGCACUUCGUG          UUCGACAGCGGAAACAGCAGAAAGCAACAAGACUGAAGAGACAGCAAGCAAGAAAGAGAUACAAAGAAAGAAAGACAGA          AUCUUCUACCGAGGAAUUCUUCAGCAACGAAUUGGCAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGUUGGAAAGAAAGC          UUCUUGUCGAAAGAAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          AAGUACCCGACAUUCACCCUAGAAAGAAAGAGUUCGUGGACAGACAGCAAGGACGACUUCGAGUUCUACCUG          GCACUUGCACACAUUAAGUUCAGAGGACACUUCUUCGAAAGGAGACCUAGAAAGGACCUAGAAAGGACCAACAGCGUCGAC          AAGCUUUCUUCAGCUGGUCAGCAUACACAGCUGUUCGAAAGAAACCCGUAUACCCGCAAGCGGAGUUCGACGCA          AAGCAUUCUUGAGCGCAAGACUUGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAGAGCAAG          AACGGACUUCGAAACCUUGAUCGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGG          GACGCAAGGUCGAGCAGGACACAUACGACGACGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGACUUGGAC          GCAGACCUUUCUUGGACGCAAGAAACCUUGAGCGGACUUCUUCGUGAGCGGACAUUCUUCGAGAGUACACAGAAUUC          ACAAGGCACCGUAGCGCAAGCAUUAAGUUCUACAAGUUCUACAAGUUCUACAAGUUCUACAAGUUCUACAAGUUCU          GUACAGCAGCAGCUGGCAAGAAUUCAAAGAAUUCUUCGACAGGAAUUCGAAAGGAAUUCGAAAGGAAUUCGAAAGGAA          GGAAGCAAGCCAGGAAAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUC          GUCAAAGUACAGAGAAAGACUUCUGAGAAAGCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUCAGAGAAUUC          GGAAACUUCGACGCAAGUUCGAGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGC          AUCCUGACAUUCAGAAUUCUUCUUCUUCGAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGC          AGCGAAAGAAACAUAUCACCCGUGGAAUUCGAAAGAAUUCGAAAGGAGCAAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGCAGGAAAGC</p>
--	--

504

[0862]

AUGACAAAUCUGACAAAGAACCCUGCCGAACGAAAGGUCUCCUGCCGAAGCACAGCCUGGUCUACGAAUACIUACAGAGUC  
 UACAAACGAAACUGACAAAAGGUCAAAGUACGUCACAGAAAGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCUUGAGCGGAGAACAGAAAGAG  
 GCAAUUCGUCGACCCUGGUCUACAGAAACACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAAGCUGGUAAGAAAGACUACUUAAGAAAGAU  
 GAAUGCUUCGACAGCGUUGAAUUCAGGGGAGUCGAGACAGAUUACCGAACGACAUUCUUGAAAGACAUCCAGCAGCCUUGCUG  
 AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAAGAAACGAAAGACAUUCUUGAAAGACAUCCUGGACACUAGACA  
 CUGUUCGAAAGACAGAGAAUGAUUCGAAAGAAAGACUUGAAAGACAUAGCCACACCUUUCGACAGCAAGGUCUAGAAAGCAG  
 CUGAAGAGAAAGAAUACACAGGUAUGGAAAGACUGAGAGACAGAGACGUAUCGAGAUACAGAAACUUCUGCAGCUAGUCCAGCAGCAGCCU  
 AAAGACAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGGGAUUCGAAACAGAAACUUCUGCAGCUAGUCCAGCAGCAGCAGCCU  
 GACAUUCAAGAGAACAUCCAGAAAGCACAGGUCACAGGUCAGGCGACAGCCUCCAGCAACUCCGCAACACUCCUGC  
 AGGAAAGCCCGCAUCAAAGAAAGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGACGAAACUUGGUCAGGUAAGGUAUGGGAAGACA  
 CAAAGCCGAAACAUUCGUACUGAAUUGGAAAGAAACACAGAACACAGAACAGAAAGGACAGAAAGACAGCAGAAAG  
 AAUGAAGAGAAUUCGAAAGAAUCAAAGAAACUUGGAAAGCCAGAUUCUGAAGGAAACACCCGGUCGAAACACACACAGCU  
 GCAAGACGAAACGUCGUCUACUACUCCUGCAGAACGGAAGACAUAGUACGUCGACCAAGGAAAGGCAACAGCAUCCAAACAG  
 ACUGAGCGACUACGUCGUCGACCAUUCUGUCCGAGAGCUUCUAGAGACGACAGCAUCCGAAACAAAGGUCUUGAC  
 AAAGAGGACAAGAACAGAGAAAGAGCGACACGUCUCCGAGCGAAAGAUUCGUCUCAAAGAUAGAAACUACUGGAG  
 ACAGCUGUGAACCGCAAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAAACCUAGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA  
 ACUGGACAAGGCAGGAIUCUAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAAGACAGAUCAAAGCAGCUGCCACAGAUCCUUGGA  
 CAGCAGAAUGAACCAAAAGUACGACGAAACCGCAAGCUGAUCAGAGAGUCAAAGGUCACACUUGAAAGCAAGCU  
 GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAUCAAACAUACCCACCGCACAGCAGCAUA  
 CCUGAACGCAUGUCGAGCACAGCACUGAUCAAAGAAUACCCGAAAGCUGGAAAGGAAUUCGUCUACGGAGACUCAA  
 GGUCUACGACGUCAGAAAGAUUCGCAAGAGCGCAACAGGAAUUCGAAAGGCAACAGCAAAAGUACUUCUUCUACAG  
 CAAUCAUAGAACUUCUCAAAGACAGAAUUCACUUGGCAACGGGAAUUCGAAAGGCAACAGCAAGACCCGCUUCGAAACAA  
 CGGGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGCAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAAAGGUCUAGAAAGGUCUAGCAUCCGCGCAGGU  
 CAAUCUGUCAAGAGACAGAAUUCAGACAGGAGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGGAAGAGAAACAGCGACAA  
 GCUGALCCGAAAGAAAGGACUGGACCCGAAAGAUUCGGAGAUUCGAGGAAUUCGACAGCCGACAGUCCGCAACAGCGUCU  
 GGUCUGCCAAAGGUCGAAAGGGAAGAGCAAGAGCUGAAGAGCGUCAAAGGAAUUCGUGGAAUCAAACAUUUGGA  
 AAGAAAGCUCUUCGAAAGAAAGCCGACUUCGUCUUGGAAAGCAAAAGGAAUCAAAGGAAAGCAAGGAGCUCGUAU  
 CAAAGCUGCCGAAAGUACAGCCUGUUCGAAACUUGGAAACGGAAGAAAGAGAUUCGUGCAAGCGGAGAAACUUGCAGAA  
 GGGAAACGAAACUGGACUCCGAGCAAGUACGUCAAUUCUUCUAGCCUAGCCUAGCCUAGCCUAGCCUAGCCUAGCCUAGCCU  
 CCCGGAAGACACGAAACAGAGAGCAGUUCUUCGUAACAGCACAGCAAGCUCUCCUGGACGAAAUUCUGAACAGAUACAG  
 CGAUUCAGAGAACAGGCAAGAAACAUUCCACUUCACUUCGACUUCACUUCGACAAACCUUGGACACCCGCGAGCAUUCAGUA  
 CUUCGACACAAUCGACAGAAAGAUACAAAGCAAAAGGAAAGUCCUUGGACGCAACACUAGUCCACCAGAGAU  
 CACAGGACUUCAGAAACAAAGAUCCAGCCUGAGCCAGCUGGAGGAGGAGCGGAAAGCCGAAAGGAAAGAGAGAGAA  
 GGUCAGCGGAAAGCCCGAAGAAAGAGAAAGGUCAGAGCGGUAJ

[0863]

<p>GACAAAGAAUACAGCAUCGGACUUGGAAACAAACAGCUCGGGAUUGGGCAUUCACAGACGAAUACAAAGGUC      CCGAGCAAGAAUUCAAAGGUCCUGGAAACACAGACAGACAGCAAGCAUCAAAGAAACCUUGAUCGGAGCAUCUGUUC      GACAGCGGAAACAGCAAGAGCAAAAGACUGAAGAGAAACAGCAAGAAAGAAUACAAAGAAAGAAAGAAAGAAUUC      UGCUACCGGAAAUUCAGCAACGAAUUGGCAAGGUUCGACGACAGUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGAAUUC      CUGGUGAAAGAAACAAAGCAAGAAACACCCGUAUCUUGGAAACAUUCUGGACGAAUGCCAUACCAAGAAAG      UACCCGAAUUCUACCCUGAAGAAAGGUCUGGACAGCACAGAAAGGACCCUGAGACUUCUACUCCUGGCA      CUGGCACAUUAUCAGAGGACAUUCUGAUGGAGGACCUUGAACCCGGACACAGCCGACGUCGACAAAG      CUGUACUCCAGCUGGUCAGACAUACCCAGCUGUUCGAAACCCGAAUACAGCCGAGCAGGAGGAGCAGCAAG      GCAUUCUGAGCGCAAGACUGAAGGAGGAGAAAGACUGGAAACCUUICGACAGCUGCCGGGAGAAAGAAGAAC      GGACUUGGAAACCUUGACUGGACUGGACUGGACUGACCCGAAACUUAAGAGAAAUUCGACCUUGGAGAAAGAC      GCAAGUUCAGCUGAGCAAGGACAUACGACGACGACUGGCAACUUCGUCGACAGUUCGGAGGACAGUACCGCA      GACCUUUCUGGACGCAAGAACUUGAGGACGCAUUCUUGAGGACAUUCUGAGAUUCACAGAAUACACA      AAGGCACCCUGAGCCAGCAUUAUCAGAAACAGCAACAGCAGGACACUUCGAGGACUUCUGGAGGACUUGGUC      AGACAGCAUCUCCGGAAAGUACAAAGAAUUCUUCGACAGGAAAGAACCGGAAUACGACGAAUACUUCGACGGA      GGAGCAAGCCAGGAAAUUCUACAAGUUCADUAGCCGUAUCGAAAGGAAAGAAAGGACGAAACAGAAACUUCUGGUC      AAGCUGAACAGAGAGACUCUGAGAAAGCAGAGAAACAUUGGACACGGAAGCAUCCCGCACCAAGUUCACUUGGGA      GAUCUGCAGCAUUCUGAGAAAGACAGGAAAGAUUCUCCGUUCUUAAGGAAACAGAGAAAGAAAGAAAGAAUUC      CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCUCUGGCAAGGAAACAGGAAACAGAGAUUCGCAUGGAAUACAAAGAAAGGC      GAAGAAACAUCACCCGUGGAAUUCGAAAGAUUCGACAGGGAGCAAGGGACAGCCGACAGAGGUCUUCGAAAGAAUUG      ACAACUUCGACAAAGAAACUUGCCGAAACGAAAGGUCUCCGGAAGCAGCCUUCUGAACAAUUCUACAGUUCUACAGUCUAC      AACGAUCGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAAGAAUUGAAAGCCGCAUUCUGAGCGGAGAAACAGAAAGAAAGCA      AUCGUCGACUUCUGUUAAGCAAAACAGAAAGGUCACAGUCAAAGCUGAAAGGAAACUUAAGAAAGAAUUCUUAAGAAAGAAUUCGAA      UGCUUCGACAGCGUCGAAAUACGCGGAGUCGAAAGACAGAUUACCGCAAGCCUUGGAAACUACCCAGCAGCUCUGAAG      AUCAUAAAGGACAAGGACUUCUGGACACGAAAGAAACGAAAGACAUUCUUGGAAAGCAUUCGUCUUCGACUACACUG      UUCGAGACAGGAAAUUGAUCGAAAGAACUAGAAAGACAUACCGCACCCUUCGACCAAGGUCUUAAGAAAGCAGCUG      AAGAGAAAGAAUACACAGGAUUGGGAAGACUAGCAGAAAGUUAUCAAGGAAUACAGACAAAGCAAGCAGCGGAA      GACAUUCUGGACUUCUGAAGAGCAGCGGAUUCGAAAGAAACUUAAGCAGCUGAUCACGACGACAGCCUGAC      AUUCAAGGAAAGAUCCAGAGGCAAGGUACAGGGACAGGAGCAGGAAACUUCGACCAACAUUCGAAACCUUGGACAGG      AAGCCGGCAUCAAAGAAAGGAAUUCUGCAGACAGUCAAAGGUCGACGAAUUGGUAAGGUUAAGGAAAGAAUUCGAAAGAAUUC      GCCGAAACAUUCGUACUGAAUUGGCAAGGAAACCCAGAAACACAGAAAGGACAGAAAGAAUUCGAGAGAAAGAAU      GAAGAGAUUCGAAAGAAUCAAAGAAACUUGGAAAGCCAGUUCUUGAAGGAAACCCGGUCGAAACACACAGCUGCA      GAACGAAAGCUGUACCUUAUCUAGCAGAAAGGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAU      GAGCGAUACGACUCCGACCAUUCUCCGAGAGUUCUUGAAGGACGACAGUUCGAAACAAAGGUCUUCGACAAAG      AAGCGACAAAGAAAGAGGAAAGGCAACGUCGCGGAGGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAU      GCUGUGAAACGCAAGCUGAUUCACACAGAGAAAGUUCGACAAACCUUGACAAAGGCAAGAGAGAGGAGGACUGAGCGCAACU</p>	<p>505</p>
--	------------

[0864]





<p>GAAGAAGATACAAAGACAAAGGAAAGTCTGGACCAACAATGATCCACAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG          AATCGACCTGAGCCAGCTGGAGGACGAGGAGGAAAGCCGCAAGAAAGAGAAAGAGAAAGGCTAGCTAGCCATCACATTT          AAAAGCATCAGCCATCAGATGAGAAATAGAGAAAGAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCTGTTGG          TGTAAAGCCAAACCCCTGCTAAAAACATAAATTTCTTAATCAATTTGCCTCTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAAT          GGAAAGAACCTCGAG</p>	<p>ATGGCAAGAAATACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAACAAGGCTGGATGGCAGTCTACAGAGCAATACAAGGT          CCCGAGCAAGAAATTCAGGCTCTGGAAACACAGACACACAGCATCAAGAGATCAAGAAAGATCGGAGCACTGCTGTTCG          ACAGCGGAGAAACACGAGAAAGCAAGACTGAGAGAACACGCAAGAAAGATACCAAGAAAGAAAGAAACAGAAATCT          GCTACCTGAGGAAATCTTACGACCGAAATGGCAAGGTGACGACAGCTTCTTCCACggCTGGAAGAAAGCTTCTCTGT          CGAAGAGCAAAAGAGCACCCGATCTTGGAAATCTGCGAAGCTGACGAAAGCTATCCACGAAAGATACCCG          ACAATCTAACCTGAGAAAGAGCTGTGTCAGACAGCACAGGACAGCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCAC          CATGATCAAGTTACAGGACACTTCTCTGATCGAAGGACCTGAAACCCGGACAACAGGACCTGCGAAGCTGTTCATCC          AGCTGTCCAGACATACAAACAGCTTTTGAAGAAACCCGATCAAGCAAGCTGACAGCTGCGCAAGAGCAATCTCCGAG          GCAAGACTGAGCAAGAGCAAGACTGGAAACCTGATCCGACAGCTGCCGGGAGAAAGAAAGACGGACTTCTCGGAA          ACCTGATCGACTGAGCTGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAAGCAGAAAGCTGCAAGCTG          AGCAAGGACATACGACGACGCTGGACAACTCTGGCACAGATCGGAGCCAGATCGGAGCCAGTACAGACCTTCTCTGGCAGC          AAAGAACTGAGCGACGCAATCTCTGAGCGACTCTCTGAGTCAACACAGAAATCAAGAGCCCTGAGCGCA          GCATGATCAAGATACGAGCAACACACGAGGACTGACACTGCTGAAAGGCACTGGTACAGACAGCACTGCCGGAAAG          TACAAGGAAATCTTTCGACCAAGCAAGAGGATACGCGAGTACAGAACTGCTGTCAGAACTGCTGCAAGCTGAACAGAAAGCTGCTGA          CAAGTTCAACAGCCGATCTGGAAAGATGGACGGACAGAGAACTGCTGTCAGAAAGAGCTGCAAGCTGAACAGAAAGCTGCTGA          GAAAGGAGAACTTCGACACCGAAGCATCCCGCACAGATCCACTGGGAACTGCAAGCTGCAAGCTGCTGAGAAACA          GGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACACAGAGAAAGATCGAAAGATCGAAAGATCCGTAATTCAGAACTCCGTAAGCTGCTAGCTG          GACCGTGGCAAGGAAACAGCAGATTCGATGGATGACAAAGAAAGCGAAAGAACTCAACACCCGTAAGCTGCAAGCTGCAAGCTGCA          AGAAGTCTGCACAAAGGACAGCCACAGAGCTTCTGAAAGATGACAACTTCGACAAAGAACTGCGCAAGAACTGCCGCAACGAA          AAGGTTCTGCCGAAAGCAAGCTCTGTACGAAATCTTCAAGTACAAAGGCAAGGACTCAAGGTCAAAGGTCAAAGTACGTCACAGA          AGGAAATGAGAAAGCCGCAATTCGAGCGGAGACAGAAAGGCAATCGTGGACTGCTGTTCAAGCAAAACAGAAAG          GTCACAGTCAAGCAGCTGAAGAAAGACTTCAAGAGATCGAATGCTTCGACAGCTGCAAGCTGCAAGCTGCAAGCTGCAAG          CAGATTCACACGCAAGCCTGGAAACATCCACGACTGCTGAAAGTCAAGTACAAAGGCAAGGACTTCCGGACAAAGGTCAGTACAGAA          ACGAAAGACATCTGGAAAGATCGTCTGACACTGACACTGTTGAAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAAGACA          TACCGCACCTGTTGAGCAAGGTTCAAGCAGCTGAAAGAAAGATACACAGGATGGGAAAGACTGACAGACA          AGCTGATCAACGGAAATCAGAGCAAGCAGAGCGGAAAGCAATCCCTGGACTTCTGAAAGCGGACTGGAATTCGCAAAACAG          AAATTCATGACGCTGATCCAGCAGCAGCCTGACATTCAGAAAGACATTCAGAAAGACATTCAGAAAGCAGGTCAGCGGACAGGGAG          ACAGCCTGCAGAACATCGCAACCTGGCAGAAAGCCGGCAATCAAGAGGGAACTTCAGAGACAGTCAAGGTCGTC          GACGAACTGGTCAAGGTTATGGGAAAGCAAGCCGGAAACATCGTCAAGAAATGGCAAGAGAAACCCAGACAAAC          AGAAGGGACAGAAAGACAGCAGAGAAAGAAATGAAAGAGAAATCGAAAGGAAATCAAGGAACTGGGAAAGCCAGATCCTGA</p>
--	---

507

[0867]

<p>AGGAACCCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAAACGGAAAGAGACATGTAC          GTGCACAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTAGCAGCTGCGACACATCTGTCGCGCAGAGCTTCTGAAAGGACGA          CAGCATCGACAACAAGGTCTGTGACAAGAAGCGACAAGAACAAGGAAAGAGGACAACGTTCCCGGAGGAAAGTCTGTC          AAGAAGTGAAGAACTACTGGAGACACTGCTGTAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          CAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGCAAGCGAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACAGCAAGCAAGCAAGCAAG          GCAGTCCGCACAGATCCTTGGACAGCAGATGAACACAAGTACGACGAAACAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          ATCACACTGAAGAGCAAGTGGTACGACTTCAGAAAGGACTTCCAGAGGACTTCCAGGTTACAGGTTAGAGAAATCAACAACCTACCA          CCACGCACAGCGCATACCTGAGCCAGCTGTCGGAACGCACTGATCAAGAAGTACCCGAGAGCTGGAAGGCAAAATTCG          TCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACTCAGAAAGATGATCGCAAGAGCGAAACAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          GTACTTCTTACAGCAACATCATGAACCTTCTTAAGACAGAAATCACACTGGCAAGCGGAAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          GATCGAAACAACCGGAGAAACAGGAAATCTGCTGGGACAAAGGAGATTCAGCAAGGAAAGCAATCGCAAGCTCAGAAAGGTCAG          ATGCCGAGGTCACATCTGCAAGAAAGACAGAAAGTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCAATCTCTGCCGGAAGAA          ACAGGCACAAGCTGATCCGAAGAAAGAAAGGACTGGACCCGAGAAAGTACGGAGATTCGACAGCCCGACAGTCCGCATA          CAGGTCCTGGTGCAAAAGGTCGAAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAG          ATCATGGAAGAAAGAGCTTCGAAAAGACCCGATCGACTTCTGGAAAGCAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAG          TGATCATCAAGCTGCCGAGTACAGCTTCTGAACTGGAAACGGAAGAAAGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAAAGGAA          CAGAAAGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCTGTACTGGCAAGCCACTACGAAAGGCTGAAAGG          AAGCCCGAAAGACACCGAAACAGAAAGCAAGTGTTCGTGAAACAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          GCGAATTCAGCAAGAGAGTCACTCTGGCAGACGCAAAACCTGGCAAGGCTCTGGAGCATACAAAGCAAGCAAGCAAGCAAG          CCGATCAGAGAACAGGCAAGAAACATCATCCACCTGTTACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAAGCAATCAAGTACTT          CGACACAACATCGAAGAAAGATACAAAGCAAGCAAGGAAAGTCTGGACGCAACACTGATCCACCGAGCATCACA          GGACTGTACGAAACAGAAATCGACTGAGCCAGCTGGAGGAGACGGAGGAGAAACCCCGGAAAGAAAGAAAGGAAAGGTTCT          AG</p>	<p>ATGGACAAGAGTACAGCATCGGCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCGGTGATCATCCGACGAGTACAAGGT          GCCCAGCAAGAGTTCAAAGGTCTGGCAACCCGACAGCACAGCATCAAGAAAGCACTGATCGGCGCCCTGGTGTTCG          ACAGCGCGAGCCCGGAGCCACAGACTGAAGAGCCAGAGAGATACCCAGAGAAAGATACCCAGAGAAAGCAAGAAATCTG          CTACTGGAGATCTTACGCAAGAGATGGCCAGGTGGAGCACAGCTTCTCCACAGACTGGAGGAGAGCTTCTGGT          GGAGGAGCAAGAAAGCAGAGAGACCCCACTTCTGGCAACTGCTGGACGAGTGGGCTTACCACAGAGAAAGTACCC          ACCATCTACCTGAGAAAGAGTGTGTGACAGCCGACAAAGCCGACCTGAGACTGATCTACTGGCTGGCC          CATGATCAAGTTACAGAGCCACTTCTGATCGAGGGACCTGAAACCCGACAAAGCGAACAGAGCAAGCTTCCATCCA          GCTGGTGCAGACTACACCAGCTGTTCCAGGAGAACCCCATCAACGCCAGGGGTGGACGCCAAGGCAATCTGAGCG          CCAGCTGACAGAGCAAGAGTGGAGACCTGATCGCCAGCTGATCGCCGCGGAGAAAGAAAGGCAAGGCTGTCTGGCAA          CCTGATCCCTGGCTGGCCGACCCCACTTCAAGAGCACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGACAGTGGCCGCA          CAAGGACACTAGGACGAGACTGGACACTGCTGGCCAGATCGGCGACCAAGTACGGCGACCTGTCTCGCCGCCA          AGAACCTGACGCGAGCCATCTGTGAGGAGCATCTGTGAGATGAGAACCCGAGATCAACAGGCCCCCTGAGCGGCGAGC</p>
	<p>508</p>

[0868]

ATGATCAAAGAGATACGACGAGCACACCAGGACCTGACCCCTGTGTAAGGCCCTGGTGTGAGACAGCAAGCTGCCCGAGAAGTA  
 CAAGGAGATCTTCTCGACACAGACAAGAACCGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACA  
 AGTTATCAAGCCCATCTGGAGAAGATGGACGGCACCCAGGAGCTGGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGAGA  
 AAGCAGAGAACCTTCCACACCGCAAGCTCCCCACAGATCCACTGGCGAGCTGCAGCCATCTCTGAGAAAGACAGGA  
 GGACTTACCCCTTCTGAAAGGACAACAGAGAGAAGATCGAAAGATCTGACCTTCAAGATCCCTACTACCTGGGCC  
 CTTGGCCAGAGGCAACAGCATTCGCCCTGGATGACCAAGAGAGGAGGACCATCACCCCTGGAACTTCAGAGAGG  
 TGGTGGCAAAAGGCCAGCCAGCTTCACTGAGAAATCGAAATGACAACTCCAGAACTCCAGCTCCCAAGCAGGAGCAT  
 CTGCCAAAGCACAGCCTGCTGACGATCTTCCACCTGTGAAACGAGCTGAAACAGCTGAACTGACCGAAGGCGCAT  
 GAGAAAGCCCTTCTGAGCCGGGAGCAAGAGAAAGGCCATCTGGACCTGTGTTCAAGACCAACAGAAAGGTGACCG  
 TGAAGCAGCTGAAGGAGGACTTCTTCAAGAAATGAGTGTCTGACAGCTGCTGACAGCTGGAGGAGGACAGATTC  
 AACCCAGCTGGCCACCTACCAGACCTGCTGAAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAGGAACCGAGGA  
 CATCTGGAGGACATCGTGTGACCTGACCTGTTCGAGGACAGAGATGATCGAGAGAGACTGAAGACCTACGCCCC  
 ACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGATACACCCGCTGGGCGAGACTGAGCAGAAAAGCTGAT  
 CAACGGCATCAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCTGGACTTCTGAAAGAGCGACGGCTTCGCCAACAGAACTTCA  
 TGCAGCTATCCAGGACAGCTTCAAGGAGACATCCAGAGGCCAAGTGGAGCTGGCGGCCAGGGGACAGCCTG  
 CACGAGCATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCGCCATCAAGAGGGCATCTGCGACCTGAAAGCTGGAGGAGGAGGCT  
 GGTGAAGGTATGGCAGACACAGCCCGAGAACATCTGTGATCGAGATGGCCAGAGAACACAGACCACCCAGAAAGGGC  
 CAGAAAGACAGAGAGAGATGAGAGATCGAGGGGCTCAAGGAGCTGGCAGCCAGATCTGAAAGGAGGACCT  
 CCGTGGAGAACCCAGCTGAGAACCGCAAGCTGACTTACCTGACCTGACAGAACCGGACAGAGACATGTACGTGGACCA  
 GAGCTGGACATCAACAGACTGAGGACTAGCACGTGGACCACATCTGCCCCAGACTTCTGAAAGGACACAGCATCGA  
 CAAGAGGTGTGACCAAGACCGCAAGAAACAAGGCAAGGCAAGGCAACAGTGGCCAGCGGAGGAGGTTGTAAGAAAGATG  
 AAGAACTACTGGAGCAGCTGTAACCGCAAGCTGATCACCCAGAGAAAGTTCCACACACCTGACCAAGGCCGAGAGGG  
 CGGCTGAGCGAGCTGGACAAGCCGGCTTATCAAGAGACAGTGTGGAGACCAGACAGATCACCAAGCAGGTGGCCC  
 AGATCTGGACAGCAAGATGAACACCAAGTACGACGAGACACAGCAAGCTGATCAGAGGTTGAAAGTTGATCACCTGAA  
 GAGCAAGCTGTGACGACTTCAAGAAAGGACTCCAGTTTCAAGGTTGAGAGATCAACAACCTACCACCCAGCCACCG  
 ACGCTACTGAAAGCCGTGGGCAAGCCCTGATCAAGAAAGTACCCCAAGCTGGAGAGGAGTTCTGTACGGCGAC  
 TACAAGGTGTACGACTGTGAGAAAGATGTCGCCAAGAGCGCAGGAGATCGCAAGGCCACCGCCAAAGTACTTCTTA  
 CAGCAACATCATGAATTTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGATCAGAGCCA  
 ACGCGGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCAAGACTTCCGCAACCGTGGAGAAAGGTTGCTGAGCATGCCCAAGGTG  
 AACATCGTGAAGAAAGACCCGAGTGCAGACCCGGGCTTACAGAAAGGAGGATCTCTGCCAAAGAGAAACAGCGCAAGC  
 TGATCGCCAGAAAGAAAGACTGGGACCCCAAGAGTACGGCGGCTTCCAGACGCCACCCTGGCCCTACAGCTGGTGTG  
 GTGGCCAAAGGTGGAAAGGCAAGAGCAAGTGAAGAGCTGAAGAGCTGAGGAGCTGGGCTACACCATATGGAGAGAA  
 GCACTTCGAGAAAGAACCCATCGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTCAAGAGGTTGAAGAGGCTGATCATCAAGCTG  
 CCCAAGTACAGCCTGTTGAGCTGGAGAACGGCAGAAAGAAATGCTGGCCAGCCCGGCGAGCTGCAAGAGGCAAGC  
 AGCTGGCCCTGCCAGCAAGTACGTGAACCTTCTGTACTGGCCAGCCACTACGAGAAAGTGAAGGGCAAGCCCGGAGGAC



[0869]



<p>AACAGAGAGAGAGATGAAGAGATCGAGGAGGACATCAAGGAGCTGGCAGCCAGATCTCGAAGGACCCCGTGG  AGAACCAGCTGCAAGCAGAGAGCTGTACTGTACTCTGCAAGACGGAGACATGTACGTGGACAGGAGCTG  GACATCAACAGACTGAGCGACTACGACTGGACACATCTGTGCCAGAGCTTCTGAAGGACGACATCGACACAA  GGTGTACCCAGAGCGCACAGAACAAGAGGCAAGAGCGACAACGTGCCACGCGAGGAGGTGTGAAGAAGATGAAGAAC  TACTGGAGACAGCTGTAAACGCCAATGCCAGAGAAAGTTGACAACTGACAACTCCAGCCAGGCGGAGAGCCGCT  GAGCGAGCTGGACAAGCCGGCTTATCAAGAGACAGCTGTGGAGCAGACAGATCAACAAGCACGTGCCAGATCC  TGGACAGCAATGAACACCAAGTACGACGAGAACAGCAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTATCACCTGAAGAGCAA  GCTGTGAGCGACTTCAAGAAAGGACTTCAAGTTCAGTGTGAGAGATCAACCACTACCACCGCCACCGACGCCCT  ACCTGACCGCTGTGGCCACCGCCTGATCAAGAAATACCCCAAGCTGGAGCGGATTCGTGTACGGCCGACTACAAG  GTGTACGACGTGAGAAAGATGATGCCAAAGCAGGAGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAAGTACTTCTTACAGCAA  CATCATGAATCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCAAGGGCAAGAGAGACCCCTGATCGAGACCAACCGCG  AGCCGGCAGATCGTGTGGACAAAGGCGAGAGACTTCCGCAAGTGAAGAGGTCTGAGCATGGCCCAAGTGAACATC  GTAAAGAGACCGAGGTGACAGCCGGCTTACAGAAAGGAGATCTCTGCCAAGGAAACAGCGCAAGCTGTATCG  CCAGAAAGAGACTGGACCCCAAGAAATACGGCGCTTTCAGACGCCACCCTGGCTACAGCGTGTGGTGGTGGCC  AAGTGGAGAAAGGCCAAGAGCAAGCTGAAGGCTGAAGGAGCTCTGGCATCACCATCATGGAGAGAAAGCAGCT  TCGAGAAACCCCATCTGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAGGAGCTGATCATCAAGCTGCCAAG  TACAGCCTGTTCGAGCTGGAGACCGCGAAGAGAAATGCTGGCCAGCGCGGCGAGCTCGAAGGGCAACGAGCTGG  CCCTGCCAGCAAGTACGTAACTTCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAAAGTGAAGGGCAGCCCGGAGGAAACGAG  CAGAACAGCTTTCGTGAGCAGCAAGCACTACCTGGACGAGATCAGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCGAGTTCAG  GATCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTCTGAGCGCTTACAAGCAAGCAAGAGCAAGCCATCAGAGAGCAGCCG  AGAAATCATCCACTGTTTACCTGACCACTGGGCGCCCGCCGCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACAGAA  AGATATCACCCAGCACCAAGGAGGTGGACCCACCTGATCCACAGAGCATCACCGCCTGTACGAGACCAAGAAATC  GACCTGAGCCAGCTGGCGGGCAGCGCGGGCAGCCCAAGAAAGAGAAAGGTGTGACTAGCCATCACATTTAAA  GCATCTACGCTACCATGAATAAAGAAAGAAATGAAGATCAATAGCTTATCTCTCTTTTCTTTTCTGGTGGTGA  AAGCCACCCCTGTCTAAAAAACATAATTTCTTAACTATTTGCTCTTTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGA  AAGAACCTCGAG</p>	<p>ATGGAAGAAGTACTCTATCGGTTTGGACATCGGTACCAACTCTGTCTGGTGGCCGCTCATCCGACGAATACAAGGTC  CCATCTAAGAAGTTCAAGGTTTGGTAAACCCGACAGCACACTCTATCAAGAAGAAGCTTGTGCTGGCTTGTGTTCGAC  TCTGGTGAACCCGCCGAAGCCACCAGATTGAAGAGAACCCGCCAGAGAGATACACAGAAAGAAAGAAAGAAATCTGCT  ACTTGCAGAAATCTTCTAACGAAATGGCCAGGTGACGACTTCTTCCACAGATTGGAAGAAATCTTCTTGGTCCGA  AGAAAGCAAGAACGACGAAAGACACCAATCTTCGGTAAATCGTCCGAAAGTCCGCTACCAGAAAGTACCCCAACCA  TCTACCTTGGAAAGAAAGTGGTGCAGCTTACCGACAGCCGACTTGGAGATTGATCTTGGCCTTGGCCGACATGA  TCAAAGTTCAAGGTTACTTTCGATCGAAGGTTGAAACCCAGACACTTGAACCCAGACAGCTGACGACAGGTTGTTCAATGGT  CCAAACCTACAACCAATTTGTCGAAAGAAACCCCAATCAACGCTCTGTGTCGACCGCCAGGCCATCTGTGCCAGATT  GTCTAGAGCAGAGATTGGAAAACCTTGTATCGCCCAATTTGCCAGGTGAAAGAAAGACCGGTTTGTTCGGTAACTTGTGC</p>
	<p>510</p>

[0871]

CTTGTCTTGGGTTTGACCCAAAATCAAGCTAATCTGACTTGGCCGAAAGCCCAAGTTGCAATTTGCTAAAGGACACC  
TACGACGACGACTTGGACAACTTGGCCCAAATCGGTGACCAATACCGCGACTTGTCTTGGCCGCAAGAAGACTTGTCT  
GACGCCATCTTGTGTGACATCTTGGAGTCAACACCGAAATCAAGGGCCCAATTTGCTGCCCTATGTATCAAGAGAT  
ACGACAAACACCACCAAGACTTGGACTTGTGAAGGCTTGGTCAGACAACAATTTGCCAGAAAGTACAAAGAAATCTTCT  
TCGACCAATTAAGAACGGTTACCGCGGTTACATCGAGGTTGGTCCCTCAAGAGAATTTCTCAAAGTTTCATCAAGCCAA  
TCTTGGAAAAGATGGACGGTACCGGAATTTGTGTGCAAGTGAAGACAGTGTGTGAGAAGCAAGAAACCCCTTC  
GACAAAGGTTCTATCCACACCAATCCACTTGGGTGAATTCACGCCATCTTGGAGAGACAGAAGACTTCTACCCATTC  
TTGAAAGGACACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCTTGGACCTTCAGAAATCCATCTACCTCGGTCCTAATGGCCAGAGGTAA  
CAGCAGATTCGCTGGATGACAGAAAAGTGAAGAACCAATCCACCTATGGAACCTCGAAAGTCTGACACAAAGGTTG  
CCTCTGCCAATCTTTCATCGAAAAGATGACCAACTTCGACAAGAACTTGGCAACAGAAAGGTTTGGCCAAAGCACTCTT  
TGTGTACGAATCTTACCCTACACAGAAATGACCAACTTCGACAAGAACTTGGCAACAGAAAGGTTTGGCCAAAGCACTCTT  
TGTCTGGTGAACAAAGAAGGCCATCTGTGACTTGTGTTCAAGACCAAGAAAGGTCACCGTCAAGCAATTTGAAAGAA  
GACTACTCAAGAAGATCGATGCTTGCATCTGTGCAATCTCTGGTGTGGAAGACAGATTCACCGCTCTTTGGGTACCT  
ACCACGACTTGTGAAAGATCAACAGGACAAGGACTTCTTGGACACGAAAGATTTGAAGACAAAGAAAGCAATCTTGGAGACATCGTC  
TTGACCTTGGCTTGTGAAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGATTTGAAGACCTACGGCCACTTTGTCGACGACAAGGTC  
ATGAAAGCAATGAAAGAGAAGATACACCGGTTGGGTTAGATTTGACAGAAAAGTTGATCAACGGTATCAGAGACAAGC  
AACTGGTAAGACCATCTTGGACTTCTTGAAGTCTGACGGTTTCGCAACAGAACTTCAATGCAATTTGATCCACGACGACTC  
TTTGACCTTCAAGGAAGACATCCAAAAGGCCAAATCTCTGGTCAAGGTGACTTTTGACCGAACACATCGCCAACTTGGC  
CGTTTCCAGCCATCAAGAAAGGTTATCTTGAACACGTCAAAGGTCGACGAAATGGTCAAGGTCATGGGTAGACACAA  
GCCAGAAAACATCGTCAATCGCAATGGCCAGAGAAAACCAACCCCAAGGTCAAAAGAACAGCAGAGAAAAGAAATG  
AAGAGAAATCGAAGAGTATCAAGGAATTTGGTTCTCAAATCTTGAAGAAACACCCAGTCAAGAAACACCCAAATTCGAAA  
CGAAAAGTTGTACTTGTACTTTCGAAAACGGTAGACACTGTACGTCGACCAAGAAATGGACATCAACAGATTTGTCTGA  
CTACGACGTCGACCATCGTCCCAATCTTCTTGAAGACGACTCTATCGACAAACAGGTTCTTGACCAAGATCTGACAA  
GAACAGAGTAAAGTCTGACACCGTCCATCTGAAGAGTGTCAAGAGAATGAAGAACTACTGGAGACAATTTGTGAAAGG  
CCAAAGTTGATCACCCAAAAGAAAGTTCCGCAACTTGAACAAAGGCGAAAGAGGTTGTTGTGAAATGGACAAGGCGGTT  
TTCATCAAGAGACAATTTGGTGAACCCAGACAAATCACCAAGCACGTCGCCCAAATTTGGCACGACGAGAATGACACCCAA  
GTACGACGAAAACGCAAGTTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACCTTGAAGTCTAAGTTGGTCTTGACTTCAGAAAAGG  
ACTTCCAAATCTACAAGTCAAGAAAATCAACAATCACCCACGCCCTACTTGAACGCCGTCGCTGACTTGAACGCCGTCGCTACCG  
CCTTGAATCAAGAGTACCCAAAGTTGGAATCTGAAATGTCTACGGTACTACAAGGTTACGACGTCAGAAAAGATGATCG  
CCAAAGTCTGAACAAGAAATCGGTAAAGCCACCTTCTACTCTAACCTTCTACTAACCTTCTGAACTTCTTCAAGACCCGAA  
TCACCTTGGCAACCGTGAATCAGAAAAGAGCCATTTGATCAGAAAACCAACGGTGAACCCGGTGAATCTGCTGGGACAAAG  
GGTAGACTTCCGACCGTCAAGAAAGGTTTGTCTATGCCAAAGTCAACATCGTCAAGAGACCCGAAAGTCCAAACCCGGT  
GGTTCTCTAAGGAATCTATCTTCCAAAAGAACTCTGCAAGTTGATCCGACAGAAAGAGGACTGGGACCCAAAAGAA  
GTACGGTGGTTTCGACTTCCAAACCGTCCGCTACTCTGTCTGGTCTGCCAAAGGTCGAAAAGGTTAAGTCAAGAAAGTT  
GAAGTCTGTCAAGGAATTTGTTGGGTATCACCAATCGAAGAGATCTTCTTTCGAAAAGAACCCAAATCGACTTCTTGGAAAGC

[0872]

[0873]

<p>CAAGGTTAC AAGGAAAGTCAAGAAAGGACTGTATCATCAAGTTGGCCAAAAGTACTTTTGTTCGAATTTGGAAAACGGTATGAA          AGAATGTTGGCTCTGCCGGTGAATTCGAAAAGGTTACGAAATGGCCITTCCTCAATCAAGTACGTCAACCTTTCTGTACTT          GGCCTCTACTACGAAAAGTTGAAGGGTTCCAGAGACAAGAAAGCAAAAGCAATTTGTCGTGCAACAACAAGCACT          ACTTGGACAAATCATCGAAACAAATCTTGAATTTCTAAGAGAGTCACTTTGGCCAGCCAACTTGGACAAAGGCTTGT          CTGCCTACAAAGCACAGACAGCAAGCAATCAGAGACAAGCCGAAACATCATCCACTTGTTCACCTTTGACCAACTG          GGTGCCAGCCGCTTCAAGTACTTTCAGACCACTATCGACAGAAAGAGATACACCTCTACCAAGGAAAGTCTTGGACGCC          ACCTGTATCCACCAATCATACCGGTTTGTACGAAAACCAAGATCGACTTGTCTCAATTTGGTGTGACGGTGGTGTCTC          CAAAGAAGAAGAAAGGTTCTAA</p>	<p>ATGACAAGAAAGTACTCCATCGCCCTGGACATCGGCAACCACTCCGCTGGGCTGGCCGGTGTATCACCGACAGTACAAAGGT          GCCCTCCAAAGAAGTTCAAGGTCTGGCAACAACCGACCGGCACCTCCATCAAGAAGAACCCTGATCGCGCCCTGCTTCCGA          CTCGGCGAGACCCGCGAGCCACCCGGCTGAAAGGGACCGCCGGCGGGTACACCCGGGGAAAGAACCCGGATCTGGCT          ACCTCGAGAGATCTTCCACGAGATGGCCAAAGGTGACACTCTCTTCTTCCAGTCCCTTTCGGAGGACTTCTCTGGTGG          AGGAGACAAGAAAGCACGAGCGCCACCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAAGTACCCCAACC          ATCTACCCTGCGGAAGAAGTGTGGACTCCACCGCAAGCCGACCTGGCGGTGATCTACCTGGCCCTGGCCCAATG          ATCAAGTTCGGGCCACTTCTGTATCGAGGGGACCTGAACCCCGACAACTCCGACCTGGGACAAAGCTGTTCATCCAGCTG          GTGAGACTACAACAGCTGTTCCAGGAGAACCCCATCAACGGCTCCGGCTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCG          CTGTCCAAAGTCCCGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCAGCTCCCGGGGAGAAAGGCAAGCCCTGTCGGCAAGCTGTCCGCACTGAT          GTCCGACGCCATCCTGTCTTCCGACATCCTGGGGTGAACAACCGAGATACCCAAAGGCCCTGTCGCCCTCCATGATCAA          CGCCGTGCTCCCTGGCCGACCCCACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAAGGA          CACTACGAGACGACTGGACAACCTGTGGCCCAAGTCCGGACCAAGTACGCCGACCTGTCTGGCCGCCAAGAACCCT          GTCCGACGCCATCCTGTCTTCCGACATCCTGGGGTGAACAACCGAGATACCCAAAGGCCCTGTCGCCCTCCATGATCAA          GCGGTACGACGACACCACAGACCTGACCCCTGTGAAGGCCCTGTCCGGCAGCAGCTGCCCGAAGATCAAGGAGA          TCTTCTTGACCAATCAAGAACGGCTACCCCGGCTACATCGACGGGGCCCTCCAGGAGGAGTTCTCAAAGTTCTATCA          AGCCATCTGTGAGAAAGTGGACGGCACCGAGGACTGTGTGAAGTGAACCCGGAGGACTGTCCGGAAAGCAGCG          GACCTTCGACACGGCTCCATCCCCACCAAGATCCACTGGGGAGCTGCACGCCATCCTGGCGGGCAGGAGGACTTCTA          CCCCTTCGAAAGGACACC GGGAGAAITCGAAGAGATCTTACCTTCCGGATCCCTGACCTTCCGGATCCCTACGTGGGCCCTCCGCGG          GGCAACTCCCGGTTCCGCTGATGACCCGGAATCCGAGGACCACTACCCCTTGAACCTCGAGGAGTGTGGACA          AGGGGCCCTCCGCCAGTCTTCAATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACTGCCCAACGAGAAAGGTGTGCCCAAG          CACTCCCTGTACGAGTACTTACCCTGTACAACGGCCATCTGTGACCTGACCAAGGTTGAAAGTACGTGACCGAGGCAATCGGAAAGCCC          GCCTTCCTGCCGGCAGCAAGAAAGGCCATCTGTGACCTGTGTTCAAGCAACCCGAAAGGTGACCCGTGAAGCAAGCT          GAAGGAGACTTCAAGAAGATCGAGTGTTCGACTCCGTTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCCGTTCAACGCCCTCCCT          GGGCACTACCCAGACTGTGTAAGATCAATCAAGGACAAGGACTTCTGACAAACGAGGAAACGAGGACATCTCTGGAGG          ACATCTGTGTACCCTGACCCTGTTTCGAGGACCCGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCACCTGTTCCGACG          ACAAGGTGATGAAGCACTGAAGCGGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCGGGAGCTGATCAACGGCATCCGG          GACAAAGCTCCGGCAAGACCATCTCTGGACTTCTGAAATCCGACCGGCTTCGCCAACCGGAACCTTATCGACGCTGATCCAC          GACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGACATCCAGAGGCCCAAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGACACATCGC</p>
	<p>511</p>

[0874]

<p>CAACCTGGCCGGCTCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGACAGCCGTGAAGGTGGTGGACGACTGGTGAAGGTTGATGG          GCCGGCACAAAGCCCGAGAACATCGTATCGAGATGGCCCGGGGAGAACAGACACCACCCAGAAAGGGCCAGAAAGAACTCCCG          GGACGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGATCAAGGAGCTGGCTCCAGATCTGAGAGGACCCCGTGGAGAACACCC          CAGCTGCAGAACGAGAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACCGCCGGACATGTACGTGGACAGGAGCTGGACATCAA          CCGCTGTCCGACTACAGTGGACATCGTCCCGCTTCTGAGAGGACGACTCCATCGAACACAAAGTGTGTGAC          CCGTCCGACAAGAACCAGGGCAAGTCCGACAACCTGGCCCTCCAGGAGGTGGTGAAGATGAAGAATCACTGGCGG          AGTGTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAAGTTGACAACTGACCAAGGCCAAGGCCAGCGGGGCGCTGTCCGAGCTG          GCAAGCCCGCTTCAATAAGCGGACGCTGGTGGACCGCGGAGATCACCAAGACACGCTGGCCAGATCTCGGACTCCCG          GATGAACACCAAGTACGACGAGAACGAAAGCTGATCCCGGAGGTGAAGGTGATCACCCCTGAAGTCCAAAGTGTGTCCG          ACTTCGGAAGACTTCCAGTTCTAAGGTGGGAGATCAACCTGACCCACCCACCCACCCACCCACCCACCCACCCACCC          TGGTGGCACCGCCGTACAAGAAGTACCCCAAGCTGAGTCCGAGTTCGTGACGGCGACTCAAGGTGTACGACCGTGC          GGAAGATGATCGCCAAAGTCCGACAGGATCGGAAGGCCAAGGCCAAGTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT          TCAAGACCGAGATCACCTGGCCACCGCGGATCCGGAAGCGCCCTGATCGAGACCACCGCGGAGACCCGCGGAGATC          GTGTGGACAAAGCCCGGACTTCGCCACCGTCCGGAAGGTGTCTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA          GGTGACAGCCGGCGCTTCTCCAAAGAGTCCATCTGCCCCAAGCGGAATCCGACAAAGTGTGATCGCCGGAGAAAGGACT          GGAACCCCAAGAAGTACGGCGCTCGACTCCCCACCCTGGCTTCCGAGAGGACTGATCAAGCTGCCAAAGTACTCCCTGTTCGAGCT          AAGTCCAAAGACTGAATCCGTGAAGGAGTGTGGCATCACCAATCGAGCGGTCTCTCTTCGAGAAGAACCCCCAT          CGACTTCTGGAGGCCAAGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACTGATCAATCAAGCTGCCAAAGTACTCCCTGTTCGAGCT          GGAGAACCGCCGGAAGCGGATGCTGGCTCCCGCGGAGCTGCAGAAAGGCCAACGAGTGGCCCTGCCCTCCCAAGTACG          TGAATTCCTGTACTGGCTCCACTAGGAGAGCTGAAGGGCTCCCGGAGGACACCGAGCAGAGCAGCTGTTCGTGG          AGCAGCACAAAGCACTACTGGACGAGATCATCGACAGATCTCCGAGTCTCCAAGCGGTGATCTCGCCGACGCCAAC          CTGGACAAAGTGTCTCCGCTACAAGACACCGGGACAAGCCCATCCGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTT          CACCTGACCAACCTGGCGCCCGCCGCTTCAAGTACTTTCGACACCCATCGACCGGAAAGCGGTACACCTCCACCAA          GGAGTGTGGACGCCACCTGATCCACAGTCCATCACCGGCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAAGCTGGCGG          CGACGGCGCGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAGGTGTGA</p>	<p>ATGGACAAGAAATACAGATCGCTGGACATCGCACACAGCTGGGCTGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGT          GCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGTGGCAACCGACCGGACAGCATCAAGAAGAATGATCGGCGCCCTGTGTTCG          ACACCGGAGACCGCGAGGGCCACCGGCTGAAGCGGACCGCCCGCGGTACACCCGGCGAAGAACCCGATCTG          CTACCTGAGGAGATCTTACGCAACGAGATGGCAAGGTGGACAGACTTCTCCACCGGCTGGAGGAGACTTCTGGT          GGAGGAGGACAAAGAAGCAGGAGCGTGGACAGCACAGCCACAGCCGACCTGGCTGATCTACTGGCCCTGGCCAC          ATGATCAAGTTCGGGGCCACTTCTGTATCGAGGGGACCTGAACCCCGCAACAGGACGTGGACAAGTGTTCATCCAG          CTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTGGAGAACCCATCAAGCCAGCGGCTGGACGCCAAGGCCATCTGTGAGCGC          CCGGCTGACCAAGAGCGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCAGTCCCGGCGGAGAAAGAACCGGCTGTTCGGCAACC          TGATCGCCCTGAGCTGGCTGACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGACGCTGAGCA</p>
	<p>512</p>

AGGACACCTACGACGACGACACCTGCTGGCCAGATCGCGGACCAATCGCCGACCTGTTCTGGCCGCCAAG  
AAGCTGAGCGACGCGCATCTGCTGAGCGACATCTTGGGGTGAACACCGAGATCACACCGCCCTCTGAGCGCCAGCAT  
GATCAAGCGGTACGACGAGACACACAGGACCTGACCTTGTGAAGCCCTGTGGGCGAGCAGCTGCCCGAGAAGTACA  
AGGAGATCTTTCGACAGAGAGAAAGCGGCTACCGCGCTACATCGACCGCGGCCAGCCAGGAGGATTTCTACAAG  
TTTCATCAAGCCCATCTGGAGAAGATGGACCGCACCGAGGAGTCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTCGGGAA  
GCAGCGGACCTTCCACACCGGACATCCCGCACCGATCCACCTGGGAGCTGACCTCCCGATCCCGTACTACGTTGGCCCGC  
ACTTCTACCCCTTCTGAAGGACAACCGGAGAAGATCAGAAATCTGACCTCCCGATCCCGTACTACGTTGGCCCGC  
TGCCCGGGCAACAGCCGCTGCTGGATGACCCGGAAGAGGAGGACATCACCCCTTGGAACTTCGAGGAGGTG  
GTGGACAAGGGCGAGCTTACGAGGATGACGAGGAGTACCACTTCGACAAACCTGCCCAACGAGGAGGTGCT  
GCCCCAGCACAGCCTGTACTACAGTACTTACCCGTACACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTACCCGAGGGCATGC  
GGAAGCCCGCTTCTGAGCGGCAAGAGAAGGCTCTGTGGACTGTGTTCAAGCCAAACCGAAAGGTGACCGCTG  
AAGAGCTGAAAGGAGACTTTCAGAAAGATCGAGTCTTCCAGCGTGAATCAGCGGCTGGAGGACCGGTTTCAA  
CGCAGCCTGGGCACCTACACGACCTGTGAAGATCATCAAGGACAAAGGACTTCTGGACACGAGGAAACGAGGACA  
TCTTGAGGACATCTGTGACCCGTACCCCTGTTGAGGACCGGAGATGATCGAGGCGGTGAAGACCTTACGACCTACGCCAC  
CTGTTCCAGCAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCTACACCGGCTGGGCGCGCTGAGCCGGAAGCTGATCAA  
CGGATCCGGGACAAGCAGGCGCAAGCCTTGGACTTCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTTCATGC  
AGCTGATCCACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAAGCCCAAGGTGAGCGGCGAGGACAGACCACCCAGAAAGGGCCAG  
GAGCATACTGCCAAGCTGGCCGGCAGCCCGCATCAAGAAAGGCACTCTGCAGACCCGTGAAGGTGGACAGCTGGT  
AAGAACAGCCGGGAGGATGAAGCGGATCGAGGAGGCAATCAAGAGGTGGCAGCCAGATCTCTGAAGGAGCACCCCG  
TGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAAGTGTACTACTGTGACAGACGGCCGGGACATGTACGTGGACCCAGGAG  
CTGGACATCAACCGCTGAGCGACTACGACGTGAGCCACATCGTGCCCAAGAGCTTCTGAAGGAGACAGCATCGACAA  
CAAGGTGCTGACCCGGAGGACAAGAACCGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAG  
AACTACTGGCGGCAAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCCAGAACTGACCAAGGCCGAGCGGGCGG  
CCTGAGGAGCTGGACAGGGCGGCTTCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCCGCAGATCAACCAAGCAGCTGGCCAG  
TCCTGGACAGCCGGATGAACCAAGTACGACGAGACGAAAGTGTATCCGGAGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGC  
AAGCTGTGAAGCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAATCAACACTACCCACCGCCACGACGC  
CTACTGAACGCCGTGGCACCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGATTCGTACGGCGACTACA  
AGGTGTACGACGTGGGAAGTGTATCGCCAGAGGAGGAGATCGCAAGGCCACCGCCCAAGTACTTCTTACAGC  
AACATATGAACCTTCAAGACCGGATCACCTGGCCACCGCGGATCCGGAGATCCGGCCCTGATCGGAGACCAACGG  
CGAGACCGGGGATCTGTGGGACAAGGGCCGGACTTCGCCACCGTCCGGAAGTGTGAGCATGCCCCAGGTGAACA  
TCGTGAAGAAACCGAGGTGACAGCCGGCGGTTTCAAGCAAGGAGGATCAGCAAGCGGCAAGCGGCAAGCGGATC  
GCCCGGAAGAAGGACTGGACCCCAAGAAGTACCGGCGTTCGACAGCCCAAGCGGCTACAGGCTGTGGTGGC  
CAAAGGTGGAAGGGCAAGGACAAGAGCTGAAGGAGGTGAAGGAGGTGAAAGGAGCTGATCAATCAAGCTGGCCAA  
TTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTACAAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCAATCAAGCTGGCCAA

[0875]

<p>GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCCGGGAGCTGCAGAAAGGCAACGAGGCTGG          CCTGCCAGCAAGTACGTGAACCTTCTGTACCTGGCCAGCCACTAGAGAAAGCTGAAGGGCAGCCCGAGGCAACAGGAG          CAGAAAGCAGCTTTCGTGGACAGCAAGCACTACCTGGACAGATCATCGACGATCATCGACGATCAGCAAGCTTCAAGCAAGCGGT          GATCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGTGTGTAGCGCCCTAACAAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCGG          AGAATATCACCCTTTCACCTGACAACCTGGGCCCCCGCCCTTCAAGTACTTTCAGACACCACATCGACCCGGA          AGCGTACAGCAGCAAGAGTGTGACCGCCACTCCACAGATCCACGAGCATCACCGCCCTGTACGAGACCCCGGATC          GACCTGAGCCAGCTGGCGGCGACGGCGGCGACGCCAAGAAAGCGGAAGGTGTGA</p>	<p>ATGGACAAGAAATCTCCATCGCCCTGGACATCGGCAACACTCCCTGGCTGGCCGCTGATCATCCGACGAGTACAAGGT          GCCCTCAAGAAGTTC AAGGTGCTGGCAACAACCCGACCGCACTCCATCAAGA AACCTGATCGGCCCTGTGTGTGGA          CTCGGGAGACCCCGAGGCCACCCGGCTGAAGGGACCCCGGGGGGTACACCCGGCGGAAGAACCAGGATCTGCT          ACCTGACGAGATCTTCC AACGATGGCAAGGTGGACACTCTCTTCCACCGGTGGAGGTCTCTTCTGCTGG          AGGAGACAAGAAAGCAGAGCGGCACCCATCTTCGGCAACATGCTGGACAGGTGGCTTACCACGAGAATGACCCCAAC          ATACACCTGCGGAAGAACTGGTGGACTCCACCGACAAGCCGACTGGCCCTGATCTACTGGCCCTGGCCACATG          ATCAAGTTCGGGCCACTTCTGATGAGGGGACTGAACCCGACACTCCGACGTGGCAAGGCTTTCATCCAGCTG          GTGAGACCTACAACAGCTGTCGAGGAGAACCCCATCAAGCCCTCCGGGTGGACCGCAAGGCCATCTGTCCGCCCGG          CTGTCCAAGTCCCGGGCTGGAGAACCTGATCGCCAGCTGGCCCGGAGAAAGAAAGCGCCCTGTTCGGCAACCTGAT          CGCCCTGTCCCTGGCCCTGACCCCAACTTCAAGTCCAATTCGACCTGGCCGAGACGCCAAGCTCGAGCTTCCAAAGGA          CACTACGAGACGACTGGACAACCTGTGGCCCAAGATCGGCGACCAAGTACGCGCACTGTTCCTGGCCCGCAAGAACCT          GTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGGGGTGAACCCGAGATCACAAAGCCCCCTGTCCGCCCTCATGATCAA          GCGGTACGACAGCACACAGGACCTGACCCCTGTGAAGGCCCTGTGCGGCAAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGA          TCTTTCGACCAATCAAGAACGGCTACGCCGGTACATCGAGGAGATCTCTGACGGCGGCGCTCCAGGAGAGTTCACAAAGTTCATCA          AGCCATCCTGGAGAAATGGACGGCACCGAGGAGCTGTGTGAAGTGAACCGGAGGACCTGTGCGGAAAGCAGCGG          GACCTCGACAACGGCTCCATCCCCACAGATCCACTGGGCGAGCTGCACGCCATCTCGGGCGGAGGAGACTTCTA          CCCCCTCTGAAGGACAACCGGGAAGATCGAAGATCTCTGACCTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCTTGGCCCG          GGGCAACTCCCGTTCGCCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCCCTTGGAACTTCGAGGAGTGTGGACA          AGGGGCCCTCCGCCAGTCTTCAITCGAGGGATGACCAACTCGACAAGAACTGGCCCAACGAGAAGGTGTGCCCAAG          CACTCCCTGTGTACGAGTACTTACCCTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTGAAGTACCGGAGGATGCGGAAGGCC          GCCTTCTGTCCGGGAGCAGAAAGGCCATCTGGACCTGTGTTCAAGACCAACCGAAGGTGACCCGTGAAGCAGCT          GAAGGAGACTACTTCAAGATCGAGTGTTCGACTCCGCTGGAGATCTCCGGCTGGAGGACCCTGGTTCAACGGCTCCCT          GGGCACTACCCAGCTGCTGAAGATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAAAGGAGAACGAGGAGAACGACATCCTGAGG          ACATGCTGTACCCTGACCTGTTGAGGACCGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTAGGCCACCTGTTCGAGG          ACAAGGTGATGAAGCAAGCTGAAGCGGGCGGTTACACCGGCTGGGCGGCTGTCCCGGAAAGTGAACCGCATCCGG          GACAAAGCTCCGGCAAGACCACTCCTGACTTCTGAAAGTCCGACCGCTTCCGCAACCGGACTTCAAGCTGACGCTGATCCAC          GACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAAGGCCAAGGTGTCCGGCCAGGGGAGCTCCCTGCACGACCAATCGC          CAACCTGGCCGGCTCCCCGCCATCAAGAAAGGGCATCTCTGCAAGCCGTGAAGGTGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGG</p>
	<p>513</p>

[0876]

<p>GGCGCACAAAGCCCGAGAACAATCGTGTGATGGCCCGGGAGAACAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACCTCCCG          GAGCGGATGAAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGCTCCAGATCTGAAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACC          CAGCTGCAAGAACGAGAAAGCTGTACCTGTACTACCTGGAGAACCGCCGGACATGTACGTGGACACAGGAGCTGGACATCAA          CCGCTGTCCGACTACGATGGACACATCGTCCACCTCTTCTGAAGAGCAGCTCCATCGACAAACAGGTGCTGAC          CCGTCCGACAGAAACCCGGGCAAGTCCGACAGTGCCTCCGAGGAGGTGTGAAGAATGAAAGAACTACTGCGGCG          AGTGTGAACCGCAAGCTGATCAACCAGCGAAATTCGACAACTGACAAAGCCGAGCGGGCGGCTGTCCGAGCTG          GACAAAGCCCGCTTCAACAAGCGAGCTGTGGAGCCCGGACATCAAGAGACCTGACCAAGCTGACCTGACCTCCGACTCCCG          GATGAACACCAAGTACGACGAGAACAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCTGATCCAAAGCTGGTGTCCGG          ACTTCCGAAAGACTTCCAGTTCACAAGGTGCGGAGATCAACACACAGCCACACCGCCACAGCCGACTACGTAAGACCGCG          TGTGGGCACCGCCGTATCAAGAAATACCCAAAGCTCGAGTCCGATTCGATACGGCGACTCAAGGTGTACCAAGCTG          GGAAGATGATGCCAAGTCCGACGAGATCGCAAGGCCACCGCAAGTACTTCTTACTTCCAAACATCATGAATCTCT          TCAAGACCGAGATCACCTTGGCAACGGGAGATCCGCAAGGCCCTGTAGAGACCACCGCGAGACCGGCGAGATC          GTGTGGACAAGGCCCGGACTTCCGACCGCTGGAGAGGTGCTGTCCATGCCCAAGTGAACATCGTGAAGAAAGCCGA          GGTGACACCGGGGCTTCCAAAGGATCCATCTGCCAAAGCGGAACCTCGACAAAGCTGATCGCCGGAAAGAGGACT          GGGACCCCAAGAGTACGGCGGCTTCCGATCCCGCCACCGTGGCTACTCCGTGCTGTGGTGGCCAAAGTGGAGAAAGGG          AAGTCCAAAGTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACATCATGGAGGCTCTCTTCCGAAAGAACCCCAT          CGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGTGAAGAGGACTGATCAAAAGCTGGCCAAAGTACTCCCTGTTCGAGCT          GGAAACCGCCGGAAGCGGATGCTGGCTCCCGCGGAGCTGCAAGAGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAAGTACG          TGAATTCCTGTACTGGCTCCACTACGAGAAGCTGAAGGCTCCCGGAGGACACAGAGAGAAAGCAGCTGTTCGTGG          AGCAGCAAGCACTACCTGGACGATATCGACGAGATCTCCGAGTTCCTCAAGCGGGTATCTCTGGCCGACGGCAAC          CTGGACAAGGTGTCCCTACAAAGCACCGGACACCCATCCGGAGCAGCCATCCGGAGCAGAACATCACCCTGT          CACCTGACCAACTGGCGCCCGCTTCAAGTACTTTCAGACACCATCGACCAGCGGTACACCTCCACCAA          GGAGGTGTGGACCGCCACTGATCCACAGTCCATCCGGCTGTACGACCCGGATCGACCTGTCCACAGCTGGGCGG          CGAGGCTCCGGTCCCAAGAAAGAGGAAAGGTGGAGGGTCCCGCCCAAGAAAGCGGAAAGGTGGACTCCCGCTGA          ATGGAACAAGATACAGCATCGGCTGGACATCGCACCAACAGCTGGCTGGCCGTGATCACCGAGAGTACAAGGT          GCCAGCAAGAAGTTCAGGTGTGGGCAACCCGACCGCACAGCATCAAGAAACCTGATCGGGCCCTGTGTCTG          ACAGCGCGAGACCGCCACCGGCTGAAGCGGACCGCCGGCGGGTACACCCGGCGAAGAACCGGATCTG          CTACTGAGGAGATCTTACGCAACGATGGCAAGGTGGACACAGTCTTCCACCGCTGGAAGGAGACTTCTGGT          GGAGGAGCAAGAACGACGAGCGGGCACCCATCTTTCGGCAACATCTGGACGAGGTGGCTACCCAGCAAGTACCCCA          CCATCTACCACCTGGGAAAGAGTGTGGACAGCCGACAAAGCCGACCTGCGGTGATCTACCTGGCCCTGGCCCA          ATGATCAAGTTCGGGCACTTCTGATCGAGGGGACCTGAACCCGCAACAGGACCTGGGACAAGCTTCTATCCAG          CTGGTGAACCTACAACAGTGTTCGAGGAAACCCCATCAACCGCAGCGGCTGAGGACCAAGGCTCATCTGAGCGG          CCGCTGAGCAAGACCGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCGCGGCAAGAAAGACGGCTGTTCGCGCAAC          TGATCGCCCTGAGCCTGGGCTGACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGACGCTGAGCA          AGGACACCTACGACGACCTGGACAACCTGTGTGGCCAGATGGGACCAAGTACGGCCGACTGTTCCTGGCCCGCAAG</p>	<p>514</p>
--	------------

[0877]

AACCTGAGCGACGCCATCCTCTGAGCGACATCCTCGCGGGTGAACACCCGAGATCACCAAGGCCCTGGTGGCGAGCAGCTGCCCGGAGAAAGTACA  
GATCAAAGCGGTACGACGAGCACACAGGACCTGACCCCTGCTGAAGGCCCTGGTGGCGAGCAGCTGCCCGGAGAAAGTACA  
AGGAGATCTTTCGACCAAGAAACGGCTACGCCGGTCAATCGACGGCGGGCGAGCCAGGAGGAGTTCATCAAG  
TTCATCAAGCCCTCCTGGAAGATGGACGCCACCGAGGAGCTGTGTGAAGTGAACCCGGGAGACCTGTCTGCCGAA  
GCAGCGACCTTCGACACGGGAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGGCGGGCAGGAGG  
ACTTACCCCTTCTGAAAGAACCCGGGAGAGATCGTACCTCCCGGATCCCTACTACTCGTGGGCCCC  
TGGCCGGGCAACAGCCGGTTCCGCTGGATGACCCGGAAGAGGAGGAGACCATACCCCTCGAAGCTTCGAGGAGGTG  
GTGGAAGGGGCCAAGGCCAGACTTCAGGCGGATGACCAACTTCGAGAAAGAACTGCCCAACGAGAAGGTGCT  
CCCCAAGCACAGCTGTGTACAGTATTCACCGGTACAAACCGTGAAGAGTGAAGTACAGTACAGGAGGCAATGC  
GGAAGCCCGCTTCCGTAGCGGGCAGAGAAAGAAAGGCCATCGTGACCTGTCTCAAGACCAACCCGAAAGGTGACCGTG  
AAGAGCTGAAAGGAGGACTTCAAGAAAGATCAGTCTTCAGACGCTGGAGATCAGCGGCTGGAGGACCGGTTCAA  
CGCCAGCTGGGCACCTACACAGCCTGTGAAGATCATCAAGGACAAAGGACTTCTGGACAAAGGAGAACCGGACCA  
TCCTGGAGACATCTGTCTGACCCCTGACCCCTGTTGAGGACCGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCAC  
CTGTTGACGCAAGGTGATGAAGCAAGTGAAGCGGCGGTTACCCGCTGGGCGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAA  
CGGCATCCGGGACAAAGCAGGCGCAAGCATCTGTGACTTCTGAAAGCGGAGGCTTCGCCAACCCGAACTTCAATGC  
AGCTATCCAGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGACATCCAGAGGCCAAGTGAAGCGGCCAGGGCCAGGGCCAGCCTGCAC  
GAGCATCGCCAACTGGCCGACAGCCCGCATCAAGAGGGCATCTGCAGACCTGGAAGGTGGTGGACGAGCTGGT  
GAAAGTGTGGCCCGCACAGCCCGAATCTGTGATCGAGATGGCCGGGAGAACAGACCCAGAAAGGCCAG  
AAGAACCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGCAATCAAGGAGTGGCAGCCAGATCTGAAGGAGCACCCCG  
TGGAAACACCCAGCTCGAGAACGAGAACTGTACTGTACTCTGCAGAACCGCCGGACATGTACCTGGACAGG  
CTGGACATCAACCGCTGAGCGACTACGACGTGGACACATCTGGCCAGAGCTTCTGAAGGACGACAGCATCGACAA  
CAAGGTGCTGACCCGGAGCGAACAAACGGGGCAAGGACACAGTGGCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAATGAAG  
AACTACTGGCGGACGCTGAAACGCCAAGTGTATCAACCGGAAAGTTCAGAACCTGACCAAGGCCAGCGGGCGG  
CCTGAGCGAGCTGGACAGGCCGGCTTATCAAGCGGAGCTGTGGAGACCCCGCAGATCACCAAGCAGTGGCCGAGA  
TCCTGGACAGCCGGATGAACCAAGTACGAGAACGACAACTGATCCGGGAGTGAAGGTGATCACCCCTGAAGAGC  
AAGCTGTGAGCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCACAAAGTGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCACGACGC  
CTACTGAAGCCGTGTGGCACCCCGCTGATCAAGAAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCAGCGGCACTACA  
AGGTGACGAGCTGGGAAAGATGATCCCAAGAGCGGAGATCCGGAAGGCCAAGGCAAGTACTTCTTCTACAGC  
AACATCATGAATCTTCAAGACCGAGATCACCCCTGGCAACCGGAGATCCGGAAGGCCCTGATCGAGACCAACCG  
CGAGCCGGCAGATCGTGTGGGACAAGGCCCGGACTTCGCCACCGTGGGAAAGGTGCTGAGCATGCCCGAGGTGAACA  
TCGTGAAGAAAGCCGAGTGCAGACCCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGACTCCTGCCAAGCGGAAACAAGCAGCAAGCTGATC  
GCCCGAAGAAGACTGGACCCCAAGAAAGTACCGCGGCTTCGACAGCCCACTGGGCTACAGCTGTGTGTGTGGC  
CAAGGTGGAGAAAGGCAAGAAAGCTGAAGAGGTGAGGAGCTGTGGGATCACCATGATGAGCGGAGCAGC  
TTCGAGAGAAACCCCATCGACTTCTGGAGCCAAAGGCTACAAAGGAGGTGAAGAGGACTGATCATCAAGCTGCCCAA  
GTACAGCTGTTCGAGCTGAGAGACGCGCCGAAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCCGGAGCTGCAGAAAGGGCAACGAGCTGG



[0878]

<p>CCCTGCCAAGTACGTAACTTCTGTACCTGGCCAGCCACTAGAAAGCTGAAAGGAGAGCCAGCCCGAGGCAACAGAG          CAGAACAGTGTTCGTGGAGACAAAGACTACCTGAGAGATCTCGAGAGATCTCGAGAGATCTCGAGAGTTCAGAAAGCGGGT          GATCTGGCCGACCCAACTGGACAAGGTGCTGAGCGCTACAAAGACTCCGGGACAAGCCATCCGGAGCAGGGCCG          AGAACATCCACCTGTTACCTGACAACTGGGGCCCGCCCGGCTTCAAGTACTTGGACACCACTGACCCGGA          AGCGGTACACCAGCAAGGAGTGTGGACCCCTGATCCACAGAGATACCCAGGATACCGGCTGTACGAGACCCCGGATC          GACCTGAGCCAGCTGGGGCCGACGGCAGCGGCAGCCCCAAGAAAGAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGAAAGAGC          GGAAGTGGACAGCGGCTGA</p>	<p>ATGGACAAGAAAGTACAGCATCGGCTGGACATCGGCACCAACAGCTGGGCTGGCCGTGATCACCCGACGAGTACAAGGT          GCCAGCAAGAAAGTTCAGGTGTGGCAACACCCAGCGGCACAGATCAAGAAAGAACTGATCGGCGCCTCGTGTTCG          ACAGCGGGAACCGCCGAGCCACCGGCTGAAAGCGGCTGACCGCCGCGGCGGCAACCCCGGGAAAGAACCCGATCTG          CTACCTGCAGGAGATCTCAGCAAGGATGGCAAGTGGACAGACTTCTCCACCGGCTGGAGAGAGTCTCTGGT          GGGAGGACAAGAAAGCAGAGCGGCACCCATCTTCGGCAACATCTGGACAGGTGGCTACCAGGAAAGTACCCCA          CCATCACCCCTCGGAAAGAACTGGTGGACAGCACAGGCAAGGCCGACCTCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCAC          ATGATCAAGTTCGGGGCCACTTCTGATCGAGGGCAGCTGACCCGCAACAGCGACTGGGCAAGCTGTTCATCCAG          CTGGTGCAGACTACAACAGCTGTTGAGGAGAACCCTACAAGCCAGCGGCTGGACGCCAAGGCCATCTGAGCGC          CCGCTGAGCAAGAGCCGGGCTGGAAACCTGATCGCCAGCTGCCCGGCAAGAAAGAACGCGCTGTTCGGCAACC          TGATCGCCCTGAGCTGGCTGACCCCACTTCAAGACACTTCGACTGGCCGAGGACGCCAAGCTCGAGCTGAGCA          AGGACACTAGCAGGACCTGGACACCTGTGGCCAGATCGGCAACAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCCGCAAG          AACCTGAGCGACGCCATCTGTGAGCGACATCTCGGGTGAACACCGAGATCACAAAGGCCCCCTGAGCCCAAGCAT          GATCAAGCGGTACGAGAGCACCAAGACCTGACCTGCTGAAGCCCTGGTGGCCAGCAAGCTGCCCGAAGATACA          AGGAGATCTTCGACCAAGCAAGAACGGCTACCGCGGTACATCGCGGCGGCGCAGGAGGAGGATCTACAG          TTCATCAAGCCCATCTGGAGAAGATGGACCGCACCGGAGGAGTGTGTAAGCTAAACCGGAGGACCTGTGCGGAA          GCAGCGACCTTCGACACCGCAGCATCCCCACAGATCCACTGGCGAGTGCACGCCATCTCGGGCCAGGAGG          ACTTACCCCTTCGAAAGCAACCGGGAAGATCGAAGATCTGACTTCGGATCCCTACTAGGTGGCCCCC          TGCCCGGGCAACAGCCGTTTCGCTGGATGACCGGAGAGGCAAGGCAAGGCTGGACCTGGAACCTTCGAGAGGTG          GTGGACAAGGGCCAGGCCAGAGTTCATCGAGCGATGACCACTTCGACAAGAACTGGCCACAGAGAGGTGCT          GCCCAAGCACAGCTGTGACGAGTACTTACCGGTGACACAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGCAATGC          GGAAGCCCGCTTCTGAGCGGCAAGAAAGAAAGGCAAGGCTGGACCTGCTTCAAGAGCAACCGAAAGGTGACCTGG          AACAGCTGAAAGGAGACTACTTCAAGAAATCGAGTCTTCGACAGGTGGAATCAGCGGCTGGAGGACCGGTTCAA          CGCCAGCCTGGCACTTCCAGCACTGCTGAAGATCATAAGGAAAGGATTCCTGGACACGAGGAAACGAGGACGAGCA          TCCTGGAGGACATCGTGTACCCCTGACCTGTTTCGAGCACCGGAGATGATCGAGGCGGCTGAGACCTACGCCAC          CTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAAGCTGAAAGCGGCGGCTACCCGGTGGGGCGGTGAGCCGGAAGCTGATCAA          CGGCATCCGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCTCTGGATTCGTAAGAGACGGTTCGCCAACCCGAACTTCTATGC          AGCTGATCCACGACAGCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAGGCCCAAGTGAAGCGGCAAGGGCAGACCTGTGCAC          GAGCATCGCCAACTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAAGGGCATCTGCAAGCCGTGAAGTGTGGACGAGCTGGT</p>
--	---

515

[0879]

<p>GAAAGGTGATGGGGCCGACAAAGCCCGAGAAATCTGTGATCGAGATGGCCGGGAGAAACAGACCACCCAGAAAGGGCCAG          AAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGGCATCAAGGAGCTGGGAGCCAGATCCTGAAGAGCACCCCG          TGGAGAACCCAGCTCAGAAAGGAAAGCTGTACTCTGTACTCTGCAGAACCGCCGGGACATGTACTGTGGACCCAGGAG          CTGGACATCAACCCGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCTTCTGAAGGACGACAGCATCGACAA          CAAGGTGCTACCCCGAGCGACAAAGAACCCGGGCAAGAGCGCACACGTGCCAGCGGAAATTCGAAACCTGACAAAGCCGAGCGGGCGG          AAATCTGGCGGAGCTGTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAATTCGAAACCTGACAAAGCCGAGCGGGCGG          CCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCAATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCCGAGATCAACAAGCAACGTGGCCCA          TCCTGGACAGCCGGATGAACCAAGTACGAGAGAACCAAGCTATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCCTGAAGAGC          AAGCTGGTGAAGGACTTCCGGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGGGGAGATCAACAATTACCACCGCCACGACGC          CTACCTGAACCGCCGTGGGACCGCCCTGATCAAGAAATACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGGCACTACA          AAGTGTACGACGTGGGAAAGATGATCGCCAAAGAGGACGAGATCGGCAAGGCCAACGCCAAGTACTTCTTCTACAGC          AACATCTGAACCTTCTCAAGACCGGAGATCACCCCTGCCAACCGGAGATCCGGAAGCGGCCCTGTGATCGAGACCAACGG          CGAGACCGGAGATCGTGTGGACAAGGCCGGACTTCGCCACCGTGGGAAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACA          TCGTGAAGAAACCGAGGTGCAACCGCGGCTTCAAGAGGAGATCCTTGCCAAAGCGGAAACAGCGACAAAGCTGATC          GCCCGAAGAAAGGACTGGGACCCCAAGAAAGTACGGCGGCTTTCAGAGCCCAACCGCTACAGCGTGTGGTGTGCGC          CAAGGTGGAGAAAGGCAAGAAAGTACGAGAGGCTGAAGAGCTGAAGGAGCTGGGATCACATCATGGAGCGGGAGCAGC          TTCGAGAAAGAACCCCATCGACTTCTGGAGCCCAAGGGCTCAAGGAGGTGAAGAGGACCTGATCAAAAGCTGCCAA          GTACAGCTGTTCGAGCTGGAAAGGCCGGAAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGGAGCTGCAGAAAGGCAACAGAGCTGG          CCTGCCAGCAAGTACGTAACTTCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAAAGCTGAAGAGCTGAAGGCAAGCCGAGGACAAAGG          CAGAAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCAAGCAACTACCTGGACGAGATCATCGAGAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGT          GATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCTCAACAAGACCCGGGCAAGCCCATCCGGGAGCGAGCGG          AGAACATATCCACCTGTTCACCTGACCACCTGGGCGCCCGCCCTTCAAGTACTTTCAGACCCACCATCGACCCGGA          AGCGGTACACCAAGCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCTGATCCACCAAGAGCATCACCCGGCTGTACGAGACCCCGGATC          GACCTGAGCCAGCTGGGCGGGGACTGA</p>	<p>[0880]</p> <p>[0881]</p> <p>[0882]</p> <p>[0883]</p>
---	---

[0880]

[0881]

지질 나노입자 (LNP) 제형

[0882]

일반적으로, 지질 나노입자 성분은 다양한 물 비로 100% 에탄올에 용해되었다. RNA 카고 (예를 들어, Cas9 mRNA 및 sgRNA)를 25 mM 시트레이트, 100 mM NaCl, pH 5.0에 용해시켜 대략 0.45 mg/mL의 RNA 카고 농도를 생성하였다. 실시예 2 내지 4에서 사용된 LNP는 3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 (9Z, 12Z)-옥타데카-9, 12-디에노에이트)로도 불리는 이온화 가능한 지질 ((9Z, 12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9, 12-디에노에이트, 콜레스테롤, DSPC, 및 PEG2k-DMG를 각각 50:38:9:3 물 비로 함유하였다. LNP는 지질 아민 대 RNA 포스페이트 (N:P) 물 비가 약 6이고 gRNA 대 mRNA의 비가 중량 기준으로 1:1로 제형화되었다.

[0883]

LNP는 2 부피의 RNA 용액 및 1 부피의 물과 함께 에탄올 중에서 지질의 층돌 세트 혼합을 사용하는 교차-유동 기술을 사용하여 준비되었다. 에탄올에서 지질은 2 부피의 RNA 용액과 혼합 교차를 통해 혼합되었다. 제4 스트림의 물은 인라인 티 (inline tee)를 통해 교차의 출구 스트림과 혼합되었다 (WO2016010840 도 2 참조). LNP를 실온에서 1시간 동안 유지하고, 물로 추가로 희석하였다 (대략 1:1 v/v). 희석된 LNP는 평평한 시트 카트리지 (Sartorius, 100kD MWCO)에서 접선 유동 여과를 사용하여 농축한 다음, PD-10 탈염 컬럼 (GE)을 사용하여 50 mM Tris, 45 mM NaCl, 5% (w/v) 수크로스, pH 7.5 (TSS)로 완충액 교환하였다. 이어서, 생성된 혼합물

을 0.2 μm 멸균 필터를 사용하여 여과하였다. 최종 LNP는 추가로 사용할 때까지 4°C 또는 -80°C에서 보관하였다.

- [0884] 인간 LDHA 가이드 디자인 및 사이노몰구스 상동성 가이드 디자인을 사용하는 인간 LDHA
- [0885] 관심 영역에서 PAM을 식별하기 위해 인간 참조 게놈 (예를 들어, hg38) 및 사용자 정의된 관심 게놈 영역 (예를 들어, LDHA 단백질 암호화 엑손)을 사용하여 초기 가이드 선택을 인실리코로 수행하였다. 식별된 각 PAM에 대해, 분석을 수행하고 통계를 보고하였다. gRNA 분자를 추가로 선택하고, 당업계에 알려진 다수의 기준 (예를 들어, GC 함량, 예측된 표적상 (on-target) 활성 및 잠재적인 오프-표적 활성)에 기초하여 순위를 매겼다.
- [0886] 총 84개의 가이드 RNA는 단백질 엑소닉 암호화 영역을 표적화하는 인간 LDHA (ENSG00000134333)에 대해 디자인되었다. 가이드 및 상응하는 게놈 좌표가 상기 제공된다 (표 1). 40개의 가이드 RNA는 사이노몰구스 LDHA와 100% 상동성을 갖는다.
- [0887] 추가 가이드는 드 보노 사이노몰구스 마카크 LDHA 전사체에 대해 디자인되었다. 미가공 (raw) 데이터는 모리셔스-기원 암컷 사이노몰구스 마카크로부터 간 샘플의 공개된 전사체 서열분석으로부터 얻었다 (NCBI SRA ID: SRR1758956; Peng et al. (2015), Nucleic Acids Research, Volume 43, Issue D1, Pages D737-D742). 드 보노 전사체 어셈블리는 Trinity (v2.8.4; Grabherr et al. (2011), Nature Biotechnology, 29: 644-652) 및 SPAdes (v3.13.0; Bankevich et al. (2012), Journal of Computational Biology, 19:5)를 사용하여 수행되었다. 두 방법 모두 LDHA 전사체를 어셈블링할 수 있었는데, 이는 이들의 서열을 LDHA 단백질 (UniProt ID: Q9BE24)과 BLAST (Altschul et al. (1990), Journal of Molecular Biology, 215:3, 403-410)와 비교하여 식별되었다. 시험관내 Cas9 (mRNA/단백질) 및 가이드 RNA 전달.
- [0888] 1차 인간 간 간세포 (PHH) (Gibco, Lot# Hu8298 또는 Hu8296) 및 1차 사이노몰구스 간 간세포 (PCH) (Gibco, Lot# Cy367 또는 In Vitro ADMET Laboratories, Inc. Lot# 10281011)를 해동시키고 보충제 (Gibco, Cat. CM7500)와 함께 간세포 해동 배지에 재현탁시킨 다음, 원심 분리하였다. 상청액을 버리고 펠릿화된 세포를 간세포 플레이팅 배지와 보충 팩 (Invitrogen, Cat. A1217601 및 CM3000)에 재현탁시켰다. 세포를 계수하고, PHH의 경우 33,000개 세포/웰 및 PCH의 경우 50,000개 세포/웰의 밀도로 Bio-coat 콜라겐 I 코팅된 96-웰 플레이트 (ThermoFisher, Cat. 877272)에 플레이팅하였다. 플레이팅된 세포를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub> 분위기에서 조직 배양 인큐베이터에서 5시간 동안 침강 및 부착되도록 하였다. 항온처리 후, 세포를 단층 형성에 대해 확인하였고, 간세포 배양 배지 (Takara, Cat. Y20020 및/또는 Invitrogen, Cat. A1217601 및 CM4000)로 1회 세척 하였다.
- [0889] dgRNA를 사용하는 연구를 위해, 개별 crRNA 및 trRNA는 동일한 양의 시약을 혼합하고 95°C에서 2분 동안 항온처리하고 실온으로 냉각시킴으로써 사전-어닐링되었다. 사전-어닐링된 crRNA 및 trRNA로 이루어진 이중 가이드 (dgRNA)를 Spy Cas9 단백질과 함께 배양하여 리보핵단백질 (RNP) 복합체를 형성하였다. 세포는 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 (Lipofectamine) RNAiMAX (ThermoFisher, Cat. 13778150)로 형질감염시켰다. 세포는 Spy Cas9 (10 nM), 개별 가이드 (10 nM), 트레이서 (tracer) RNA (10 nM), 리포펙타민 RNAiMAX (1.0 μL/웰) 및 OptiMem을 포함하는 RNP로 형질감염시켰다.
- [0890] sgRNA를 사용하는 연구를 위해, 가이드를 Spy Cas9 단백질과 함께 항온처리하여 리보핵단백질 (RNP) 복합체를 형성하였다. RNP 형질감염을 사용하는 연구에서, 세포는 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 RNAiMAX (ThermoFisher, Cat. 13778150)로 형질감염시켰다. 세포는 Spy Cas9 (10 nM), sgRNA (10 nM), 리포펙타민 RNAiMAX (1.0 μL/웰) 및 OptiMem을 함유하는 RNP로 형질감염시켰다. 전기천공을 이용하는 연구에서, 세포는 Lonza 4D-Nucleofector 코어 유닛 (Cat. AAF-1002X), 96-웰 셔틀 장치 (Shuttle Device) (Cat. AAM 10015), 및 P3 1차 세포 키트 (Cat. V4XP-3960)를 사용하여 Spy Cas9 (2 μM) 및 sgRNA (4 μM)를 함유하는 RNP로 전기천공하였다.
- [0891] 1차 인간 및 사이노몰구스 간세포는 또한 아래에 추가로 설명되는 바와 같이 LNP로 처리되었다. LNP로 처리하기 전에 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온처리하였다. LNP를 3% 사이노몰구스 혈청을 함유하는 배지에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하고, 여기에 추가로 제공된 양으로 세포에 투여하였다.
- [0892] Cas9 mRNA 및 gRNA의 리포펙션은 지질 성분이 50% 지질 A, 9% DSPC, 38% 콜레스테롤 및 3% PEG2k-DMG의 물 비로 100% 에탄올에서 재구성된 사전-혼합된 지질 제형을 사용하였다. 이어서, 지질 혼합물을 약 6.0의 지질 아민 대 RNA 포스페이이트 (N:P) 물 비로 RNA 카고 (예를 들어, Cas9 mRNA 및 gRNA)와 혼합하였다. 리포펙션은 6%

사이노물구스 혈청과 gRNA 대 mRNA의 비가 중량 기준으로 1:1로 수행되었다.

- [0893] 계놈 DNA 단리
- [0894] PHH 및 PCH 형질감염된 세포를 형질감염 후 72 또는 96시간에 수확 하였다. gDNA는 제조업체의 프로토콜에 따라 50  $\mu$ L/웰 BuccalAmp DNA 추출 용액 (Epicentre, Cat. QE09050)을 사용하여 96-웰 플레이트의 각 웰로부터 추출되었다. 모든 DNA 샘플은 본원에 기재된 바와 같이 PCR 및 후속 NGS로 분석되었다.
- [0895] 표적상 절단 효율을 위한 차세대 서열분석 ("NGS") 및 분석
- [0896] 계놈의 표적 위치에서 편집의 효율을 정량적으로 결정하기 위해, 심층 서열분석을 사용하여 유전자 편집에 의해 도입된 삽입 및 삭제의 존재를 식별하였다. 관심 유전자 (예를 들어, *LDHA*) 내의 표적 부위 주변에 PCR 프라이머를 디자인하고 관심 계놈 영역을 증폭시켰다. 프라이머 서열 디자인은 현장에서 표준으로 수행되었다.
- [0897] 제조업체의 프로토콜 (Illumina)에 따라 추가 PCR을 수행하여 서열분석을 위한 화학 물질을 추가하였다. 앰플리콘은 Illumina MiSeq 기기에서 서열분석되었다. 판독치는 품질 스코어가 낮은 항목을 제거한 후 참조 계놈 (예를 들어, hg38)에 정렬되었다. 판독치를 포함하는 생성된 파일은 참조 계놈 (BAM 파일)에 매핑되었고, 여기서, 관심 표적 영역과 겹치는 판독치가 선택되었고 야생형 판독치의 수와 삽입 또는 결실을 포함하는 판독치의 수 ("인델")가 계산되었다.
- [0898] 편집 백분율 (예를 들어, "편집 효율" 또는 "편집 퍼센트")은 야생형을 포함한 총 서열 판독치의 수에 대한 삽입 또는 결실 ("인델")이 있는 서열 판독치의 총 수로서 정의된다.
- [0899] 웨스턴 블롯에 의한 락테이트 데하이드로게나제 A (LDHA) 단백질 분석
- [0900] 1차 인간 간세포를 실시예 3에 추가로 기재된 바와 같이 표 1로부터의 선택 가이드로 제형화된 LNP로 처리하였다. LNP는 3% 사이노물구스 혈청을 함유하는 배지 (Takara, Cat. Y20020)에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후 LNP를 인간 간세포에 첨가하였다. 형질감염 21일 후, 배지를 제거하고, 세포를 50  $\mu$ L/웰 RIPA 완충액 (Boston Bio Products, Cat. BP-115)과 완전 프로테아제 억제제 카테일 (Sigma, Cat. 11697498001), 1 mM DTT, 및 250 U/ml 벤조나제 (Benzonase) (EMD Millipore, Cat. 71206-3)로 이루어진 새로 첨가된 프로테아제 억제제 혼합물로 용해시켰다. NaCl (1 M 최종 농도)이 첨가될 때 세포는 30분 동안 얼음에 유지시켰다. 세포 용해물을 완전히 혼합하고, 얼음 위에서 30분 동안 유지하였다. 전체 세포 추출물 ("WCE")을 PCR 플레이트로 옮기고 원심 분리하여 펠렛 파편으로 만들었다. 브래드포드 (Bradford) 검정 (Bio-Rad, Cat. 500-0001)을 사용하여 용해물의 단백질 함량을 평가하였다. 브래드포드 검정 절차는 제조업체의 프로토콜에 따라 완료되었다. 추출물은 사용하기 전에 -20°C에서 보관되었다.
- [0901] AGT-결핍 마우스는 실시예 4에 추가로 기재된 바와 같이 선택 가이드로 제형화된 LNP로 처리하였다. 치료후 마우스로부터 간을 수확하고 단백질 추출을 위해 60 mg 부분을 사용하였다. 샘플을 비드 튜브 (MP Biomedical, Cat. 6925-500)에 넣고, 600  $\mu$ L/샘플의 RIPA 완충액 (Boston Bio Products, Cat. BP-115)과 완전 프로테아제 억제제 카테일 (Sigma, Cat. 116974500)로 이루어진 새로 첨가된 프로테아제 억제제 혼합물로 용해하고 5.0 m/초로 균질화하였다. 이어서, 샘플을 4°C에서 10분 동안 14,000 RPM에서 원심분리하고, 액체를 새 튜브로 옮겼다. 최종 원심분리는 14,000 RPM에서 10분 동안 수행되었고, 샘플은 상기 기재된 바와 같이 브래드포드 검정을 사용하여 정량화되었다.
- [0902] LDHA 단백질 수준을 평가하기 위해 웨스턴 블롯을 수행하였다. 용해물을 Laemmli 완충액과 혼합하고, 95°C에서 10분 동안 변성시켰다. 블롯은 제조업체의 프로토콜에 따라 10% Bis-Tris 겔 (Thermo Fisher Scientific, Cat. NP0302BOX)에서 NuPage 시스템을 사용하여 실행한 다음, 0.45  $\mu$ m 니트로셀룰로오스 막 (Bio-Rad, Cat. 1620115) 상에 습식 전달하였다. 전이 막을 물로 완전히 헹구고, Ponceau S 용액 (Boston Bio Products, Cat. ST-180)으로 염색하여 완전하고 균일한 전이를 확인하였다. 블롯은 실온에서 실험실 로커에서 30분 동안 TBS 중 5% 분유를 사용하여 차단되었다. 블롯은 TBST로 헹구고, TBST에서 1:1000으로 토끼  $\alpha$ -LDHA 폴리클로날 항체 (세포 용해물의 경우 Sigma, Cat. SAB2108638 또는 마우스 간 용해물의 경우 Genetex, Cat. GTX101416)로 프로브되었다. 시험관내 세포 용해물을 사용한 블롯의 경우, TBST에서 1:1000으로 로딩 대조군 (Novus, Cat. NB600-501)으로 베타-액틴을 사용하고, LDHA 1차 항체와 동시에 항온처리하였다. 생체내 마우스 간 추출물을 사용한 블롯의 경우, GAPDH를 TBST에서 1:1000으로 로딩 대조군 (Abcam, ab8245)으로서 사용하고, LDHA 1차 항체와 동시에 항온처리하였다. 블롯을 백에 밀봉하고, 실험실 로커에서 4°C에서 밤새 보관하였다. 항온처리 후, 블롯을 TBST에서 각각 5분 동안 3회 헹구고, 실온에서 30분 동안 TBST에서 각각 1:12,500으로 마우스 및 토끼 (Thermo Fisher Scientific, Cat. PI35518 및 PISA535571)에 대한 2차 항체로 프로브되었다. 항온처리 후,

블롯을 TBST에서 각각 5분 동안 3회, PBS로 2회 행구었다. 블롯을 Licor Odyssey 시스템을 사용하여 시각화하고 분석하였다.

- [0903] 면역조직화학적 염색에 의한 락테이트 데하이드로게나제 A (LDHA) 단백질 분석
- [0904] 마우스 간의 시각적 LDHA 단백질 분석을 위해, 표준 면역조직화학적 염색이 Lecia Bond Rxm에서 수행되었다. 항원 복구 (HIER)를 위해, 슬라이드를 94°C에서 25분 동안 pH 9 EDTA-기반 완충액에서 가열한 다음, 1:500에서 30분 항체 항온처리 (Abcam Cat. Ab52488)를 수행하였다. 항체 결합은 HRP-접합된 2차 중합체를 사용하여 검출한 다음, 디아미노벤지딘으로 발색 시각화를 수행하였다.
- [0905] 마우스 근육 및 간으로부터 LDH 활성 측정
- [0906] 락테이트 데하이드로게나제 활성을 위해 생화학적 방법 (예를 들어, Wood KD et al., Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019 Sep 1;1865(9):2203-2209; PMC6613992)이 사용되었다. 락테이트 데하이드로게나제 활성의 측정을 위해, 조직을 빙냉 용해 완충액 (25 mM HEPES, pH 7.3, 0.1% Triton-X-100)에서 프로브 초음파 처리로 균질화하여 10% wt/vol 용해물을 제공하였다. LDH 활성은 락테이트의 존재하에 NAD를 NADH로 감소시키면서 340 nm에서 흡광도의 증가에 의해 측정되었다. LDG의 락테이트 대 피루베이트 활성은 20 mM 락테이트, 100 mM Tris-HCL, pH 9.0, 2 mM NAD+, 0.01% 간 용해물로 측정되었다. 소 혈청 알부민 (BSA)을 표준으로 하는 쿠마시 플러스 (Coomassie Plus) 단백질 분석 키트 (Pierce, Rockford, IL)를 사용하여 조직 용해물에서 단백질 농도를 측정하였다.
- [0907] 마우스 샘플로부터 옥살레이트, 크레아티닌, 피루베이트, 및 락테이트 측정
- [0908] 옥살레이트 측정을 위해, -80°C에서 저장하기 전에 소변 수집의 일부를 HCl로 1과 2 사이의 pH로 산성화하여 저온 저장 및/또는 알칼리화와 관련된 옥살로겐시스로 발생할 수 있는 임의의 가능한 옥살레이트 결정화를 방지하였다. 남은 산성화되지 않은 소변은 크레아티닌 측정을 위해 -80°C에서 냉동되었다. 질량 분석법 또는 ICMS (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA)와 결합된 이온 크로마토그래피 이전에 거대 분자를 제거하기 위해 10,000 공칭 분자량 한계를 갖는 나노-sep 원심분리 필터 (VWR International, Batavia, IL)를 통해 혈장 제제를 여과하였다. 원심분리 필터는 필터 장치에 포획된 임의의 오염 미량 유기산을 제거하기 위해 샘플 여과 전에 10 mM HCl로 세척되었다. 간 조직은 유기산 분석을 위해 10% (wt/vol) 트리클로로아세트산 (TCA)으로 추출하였다. 이들 유기산은 동일한 부피의 1,1,2-트리클로로트리플루오로에탄 (Freon)-트리옥틸아민 (3:1, vol/vol; Aldrich, Milwaukee, WI)으로 격렬하게 볼텍싱하고, 상 분리를 촉진하기 위해 4°C에서 원심분리하고, 분석을 위해 상부 수성 층을 수집하여 TCA를 제거한 후 ICMS로 측정하였다. 이전에 기재된 바와 같이, 소변 크레아티닌은 화학 분석기로 측정하고, 소변 옥살레이트는 ICMS로 측정하였다.
- [0909] 다음 질량/전하 비 및 콘 전압에서 선택된-이온 모니터링 (SIM)을 사용하여 락테이트 (SIM 89.0, 35V) 및 13C3-락테이트 (SIM 92.0, 35V)를 정량화하였다. 피루베이트 AS11-HC 4 μm, 2 x 150 mm, 30°C의 제어된 온도에서 음이온 교환 컬럼 및 Dionex™ ERS™ 500 음이온 전기분해 재생 억제기를 사용하여 IC/MS로 측정되었다. 0.38 ml/분의 유속에서 60분에 걸쳐 0.5 mM로부터 80 mM 까지 KOH 구배를 사용하여 샘플 음이온을 분리하였다. 질량 분석기 (MSQ-PLUS)는 ESI 네거티브 모드, 니들 전압 1.5 V, 500°C 소스 온도에서 작동하고, 컬럼 용리액은 MSQ에 들어가기 전에 제로 데드 부피 혼합 티 (tee)를 사용하여 0.38 ml/분에서 50% 아세트오니트릴과 혼합하였다. 피루베이트 (SIM 87.0, 30 V)를 위해 다음 질량/충전 비 및 콘 전압에서 선택된-이온 모니터링 (SIM)을 사용하였다.
- [0910] 실시예 2 - 스크리닝 및 가이드 적격성 평가
- [0911] 1차 간세포에서 LDHA 가이드의 교차 스크리닝
- [0912] 인간 LDHA를 표적화하는 가이드 및 사이노몰구스 원숭이에서 상동성을 갖는 가이드를 실시예 1에 기재된 바와 같이 1차 인간 (RNP 형질감염을 통해) 및 사이노몰구스 간세포 (RNP 전기천공을 통해)로 형질감염시켰다. 퍼센트 편집은 각 세포 유형에 걸쳐 각 가이드 서열을 포함하는 sgRNA에 대해 결정되었다. 두 세포주에서 표 1의 가이드 서열에 대한 스크리닝 데이터는 아래에 나열되어 있다 (표 4-5).
- [0913] 표 4는 1차 인간 간세포에 RNP로 형질감염된 LDHA에 대한 % 편집, % 삽입 (Ins) 및 % 결실 (Del)에 대한 중복 샘플의 평균 및 표준 편차를 나타낸다. N = 2.

[0914] [표 4]

RNP 형질감염을 통해 1 차 인간 간세포에 전달된 sgRNA 에 대한 LDHA 편집 데이터

가이드 ID	평균 % 편집	표준 편차 % 편집	평균 % 삽입	표준 편차 % 삽입	평균 % 결실	표준 편차 % 결실
G009440	9.50	4.10	2.45	0.92	7.05	3.18
G012089	38.15	3.18	12.10	0.14	26.00	3.25
G012090	11.85	3.89	1.45	0.49	10.60	3.39
G012092	22.75	2.76	4.00	0.14	19.65	2.62
G012093	34.60	0.28	8.95	0.21	25.60	0.42
G012094	20.50	0.42	14.30	0.85	6.35	1.34
G012095	28.45	2.33	3.50	0.71	25.00	2.97
G012096	32.30	0.42	0.70	0.00	31.75	0.49
G012097	24.65	1.34	3.95	1.06	20.75	2.33
G012098	6.25	1.77	2.10	0.57	4.30	1.13
G012099	12.20	1.84	5.10	0.85	7.10	0.99
G012100	9.40	1.13	6.95	0.78	2.45	0.35
G012101	3.60	0.85	1.45	0.35	2.15	0.49
G012103	34.90	3.11	2.30	0.00	32.70	3.25
G012104	5.85	2.33	0.25	0.21	5.60	2.12
G012105	23.45	0.78	8.45	0.49	15.15	1.34
G012106	5.80	1.56	1.60	0.14	4.20	1.41
G012107	2.85	0.21	0.75	0.21	2.20	0.28
G012108	14.50	0.57	0.80	0.14	13.75	0.64
G012109	12.40	0.71	0.65	0.07	11.80	0.71
G012110	12.00	1.98	3.85	0.49	8.35	1.48
G012111	27.20	0.28	16.40	0.14	10.85	0.07
G012112	3.85	1.34	0.95	0.35	2.95	1.06
G012113	9.45	2.62	2.05	1.06	7.40	1.56
G012114	7.05	0.78	1.95	0.07	5.10	0.85
G012115	31.10	7.64	12.40	3.25	18.90	4.24
G012116	12.55	1.34	4.85	0.07	7.80	1.41

[0915]

G012117	10.40	1.41	3.40	0.00	7.40	1.56
G012118	21.95	3.32	2.35	0.35	19.60	2.97
G012119	15.50	3.68	0.50	0.14	14.95	3.46
G012120	22.05	4.88	1.70	0.71	20.45	4.31
G012121	10.90	0.28	3.45	0.21	7.65	0.64
G012122	2.60	0.28	0.40	0.00	2.20	0.28
G012123	6.80	0.85	1.90	0.14	4.90	0.71
G012124	10.90	2.40	1.30	0.14	9.70	2.26
G012125	6.10	0.42	0.85	0.21	5.35	0.64
G012126	1.85	0.21	0.50	0.00	1.35	0.21
G012127	10.05	1.20	0.85	0.21	9.30	1.41
G012128	6.20	0.14	1.05	0.21	5.20	0.28
G012129	6.40	0.71	0.45	0.07	6.00	0.57
G012130	1.00	0.14	0.55	0.07	0.55	0.07
G012131	3.15	0.21	0.70	0.28	2.55	0.35
G012132	17.90	1.84	11.50	2.12	6.45	0.21
G012133	23.45	0.64	6.70	0.14	16.75	0.49
G012134	4.45	0.07	1.70	0.00	2.85	0.07
G012135	16.80	0.71	4.30	0.42	12.60	0.42
G012136	38.65	0.92	0.90	0.00	37.80	0.99
G012137	1.10	0.28	0.30	0.14	0.80	0.14
G012138	17.35	3.75	4.70	0.99	12.85	2.76
G012139	6.30	0.57	0.45	0.35	5.85	0.21
G012140	14.65	2.33	4.30	1.84	10.45	0.49
G012141	0.95	0.07	0.35	0.07	0.65	0.07
G012142	32.35	0.92	30.85	1.06	19.55	0.64
G012143	3.35	0.07	1.75	0.07	1.60	0.00
G012149	17.65	0.35	1.50	0.57	16.20	0.14
G012150	12.65	0.64	9.50	0.85	3.20	0.14
G012151	12.90	0.14	6.70	0.14	6.25	0.21
G012152	4.80	0.14	0.80	0.14	4.10	0.00
G012154	11.45	2.90	4.85	1.06	6.65	1.91

[0916]

G012156	7.85	1.34	3.70	0.42	4.30	0.85
G012158	10.90	1.56	2.20	0.57	8.70	0.99
G012159	11.35	0.49	2.35	0.07	9.10	0.57
G012160	10.40	0.42	2.00	0.28	8.45	0.07
G012162	3.95	0.49	1.75	0.35	2.30	0.14
G012165	27.95	3.04	1.40	0.71	26.55	2.47
G012167	27.95	1.06	18.70	0.57	9.35	0.49
G012168	9.90	1.27	0.50	0.28	9.50	0.99
G012169	20.20	2.97	4.05	0.78	16.30	2.12
G012171	19.15	1.34	2.90	0.71	16.40	0.57
G012172	15.85	2.47	2.15	0.35	13.85	2.19
G012173	11.10	0.14	6.60	0.14	4.55	0.07

[0917]

[0918] 표 5는 1차 사이노물구스 간세포에서 RNP로 전기천공된 시험된 *LDHA* sgRNA에 대한 % 편집, % 삽입 (Ins) 및 % 결실 (Del)에 대한 평균 및 표준 편차를 나타낸다. N = 2.

[0919] [표 5]

RNP 전기천공을 통해 1차 사이노물구스 간세포에 전달된 sgRNA에 대한 <i>LDHA</i> 편집 데이터						
가이드 ID	평균 % 편집	표준 편차 % 편집	평균 % 삽입	표준 편차 % 삽입	평균 % 결실	표준 편차 % 결실
G012090	11.40	8.34	0.20	0.14	11.30	8.20
G012143	4.75	0.92	2.25	0.07	2.60	0.85
G012145	4.10	1.70	0.15	0.07	3.95	1.63
G012146	9.60	2.69	3.50	1.70	6.20	1.13
G012147	0.20	0.00	0.00	0.00	0.15	0.07
G012148	36.30	1.70	12.80	0.28	23.90	1.56
G012149	31.00	3.82	1.30	0.00	29.65	3.75
G012150	30.35	19.16	18.60	14.00	11.95	5.16
G012151	65.05	4.45	36.60	2.26	28.50	2.12
G012152	19.50	0.14	0.55	0.21	19.05	0.21
G012153	0.90	0.42	0.05	0.07	0.85	0.35
G012154	47.50	0.99	28.60	3.68	19.00	2.55
G012155	65.55	3.32	2.25	0.21	63.65	3.18
G012156	17.60	9.05	3.05	0.92	14.55	8.27
G012157	42.80	6.36	7.70	0.28	35.10	6.65
G012158	31.95	17.47	4.35	3.04	27.70	14.57
G012159	44.70	1.41	3.60	0.28	41.10	1.13
G012160	34.70	1.70	7.55	0.78	27.20	2.40
G012161	25.75	6.58	5.75	3.18	20.20	3.39
G012162	14.50	3.82	6.55	0.35	8.10	3.54
G012163	28.30	4.53	0.40	0.00	28.00	4.53
G012164	57.85	2.33	3.65	0.35	54.20	2.69
G012165	42.75	14.07	1.30	0.14	41.45	13.93
G012166	57.55	5.30	39.70	3.11	17.90	2.12
G012167	47.95	12.94	23.50	6.65	24.70	6.08
G012168	21.80	N/A	0.10	N/A	21.80	N/A
G012169	58.25	5.73	2.50	0.57	55.85	5.30
G012170	17.55	4.60	5.40	0.42	12.15	4.17
G012171	49.25	9.83	6.75	3.04	42.55	6.86
G012172	19.10	3.68	1.45	0.35	17.65	3.32
G012173	21.35	8.27	7.75	3.18	13.65	5.16

[0920]

[0921] 표 6은 30 nM 농도의 sgRNA에서 리포펙션을 사용하여 1차 사이노물구스 간세포에서 시험된 *LDHA* sgRNA에 대한 다중 염색체 위치에 걸친 % 편집에 대한 평균 및 표준 편차를 나타낸다. N = 2.

[0922] [표 6]

1차 사이노몰구스 간세포에 전달된 sgRNA에 대한 LDHA 편집 데이터						
가이드 ID	Chr12 평균 % 편집	Chr12 표준 편차 % 편집	Chr14 평균 % 편집	Chr14 표준 편차 % 편집	Chr17 평균 % 편집	Chr17 표준 편차 % 편집
G015538	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015539	0.0	0.0	19.4	3.5	0.0	0.0
G015540	0.0	0.0	34.6	0.5	0.0	0.0
G015541	59.3	6.7	0.0	0.0	59.3	5.4
G015542	0.0	0.0	0.0	0.0	31.7	1.1
G015543	0.0	0.0	27.0	1.6	0.0	0.0
G015544	0.0	0.0	7.6	0.8	0.0	0.0
G015545	0.0	0.0	9.3	1.7	0.0	0.0
G015546	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015547	0.0	0.0	58.6	4.2	0.0	0.0
G015548	0.0	0.0	32.5	4.0	0.0	0.0
G015549	0.0	0.0	9.4	5.1	0.0	0.0
G015550	15.0	4.2	0.0	0.0	15.9	4.3
G015551	0.0	0.0	6.7	3.5	0.0	0.0
G015552	25.7	16.6	0.0	0.0	26.7	16.0
G015553	21.6	0.0	0.0	0.0	25.1	9.7
G015554	0.0	0.0	20.4	7.4	0.0	0.0
G015555	0.0	0.0	32.3	14.0	0.0	0.0
G015556	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015557	0.0	0.0	8.6	5.3	4.0	0.0
G015558	0.0	0.0	15.9	11.2	0.0	0.0
G015559	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015560	0.0	0.0	36.7	0.0	0.0	0.0
G015561	0.0	0.0	42.1	0.0	0.0	0.0
G015562	51.6	0.0	0.0	0.0	43.8	0.0

[0923]

G015563	37.2	0.0	0.0	0.0	38.3	0.0
G015564	44.9	0.0	0.0	0.0	40.2	0.0
G015565	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015566	35.6	0.0	0.0	0.0	36.5	0.0
G015567	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0
G015568	0.0	0.0	10.3	3.0	0.0	0.0
G015569	0.0	0.0	22.6	0.9	0.0	0.0
G015570	0.0	0.0	17.4	1.0	0.0	0.0
G015571	0.0	0.0	98.0	0.2	0.0	0.0
G015572	0.0	0.0	14.7	0.7	0.0	0.0
G015573	0.0	0.0	7.6	2.0	0.0	0.0
G015574	0.0	0.0	15.8	3.8	0.0	0.0
G015575	0.0	0.0	0.0	0.0	27.0	4.2
G015576	0.0	0.0	0.0	0.0	16.5	2.5
G015577	0.0	0.0	0.0	0.0	27.8	5.4
G015578	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015579	41.4	1.0	0.0	0.0	42.2	1.9
G015580	17.4	0.0	0.0	0.0	24.2	1.6
G015581	6.2	0.5	0.0	0.0	6.3	0.1
G015582	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015583	0.0	0.0	27.8	2.2	0.0	0.0
G015584	0.0	0.0	6.5	0.0	0.0	0.0
G015585	0.0	0.0	4.3	1.3	0.0	0.0
G015586	0.0	0.0	20.5	0.8	15.0	1.1
G015587	0.0	0.0	40.6	3.2	0.0	0.0
G015588	0.0	0.0	21.2	1.2	0.0	0.0
G015589	0.0	0.0	22.4	0.8	0.0	0.0
G015590	0.0	0.0	29.3	4.3	0.0	0.0
G015591	0.0	0.0	38.8	2.3	0.0	0.0
G015592	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015593	0.0	0.0	9.8	1.3	0.0	0.0
G015594	0.0	0.0	41.4	6.4	0.0	0.0

[0924]

G015595	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015596	0.0	0.0	5.1	2.7	0.0	0.0
G015597	0.0	0.0	12.1	2.2	0.0	0.0
G015598	0.0	0.0	25.6	3.5	0.0	0.0
G015599	0.0	0.0	25.6	1.8	0.0	0.0
G015600	35.9	4.7	0.0	0.0	38.4	7.6
G015601	23.6	0.6	0.0	0.0	24.1	1.1
G015602	0.0	0.0	37.6	1.7	0.0	0.0
G015603	0.0	0.0	17.7	0.3	0.0	0.0
G015604	53.5	7.2	0.0	0.0	72.6	2.5
G015605	12.3	2.8	0.0	0.0	13.5	1.2
G015606	30.5	0.8	0.0	0.0	27.3	1.6
G015607	10.9	2.9	0.0	0.0	11.5	0.5
G015608	0.0	0.0	0.0	0.0	20.3	1.5
G015609	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
G015610	0.0	0.0	29.5	0.3	0.0	0.0
G015611	0.0	0.0	14.8	1.0	0.0	0.0
G015612	0.00	0.00	2.00	0.00	22.90	0.00
G015613	0.00	0.00	32.90	0.85	33.90	2.55
G015614	0.00	0.00	0.00	0.00	12.25	0.64
G015615	0.00	0.00	0.00	0.00	30.05	1.91
G015616	0.00	0.00	0.00	0.00	5.25	0.21
G015617	0.00	0.00	0.00	0.00	36.15	0.64
G015618	0.00	0.00	0.00	0.00	8.75	0.92
G015619	2.45	0.35	0.00	0.00	3.85	0.49
G015620	0.00	0.00	0.00	0.00	18.25	2.90
G015621	0.00	0.00	0.00	0.00	46.70	0.71
G015622	41.60	2.83	3.05	1.06	0.00	0.00
G015623	15.60	0.42	1.15	0.35	0.00	0.00
G015624	0.00	0.00	1.70	0.57	0.00	0.00
G015625	0.00	0.00	0.00	0.00	22.50	1.70
G015626	0.00	0.00	0.00	0.00	50.45	1.48

[0925]

G015627	0.00	0.00	0.00	0.00	24.60	0.85
G015628	0.00	0.00	0.00	0.00	8.70	1.27
G015629	0.00	0.00	0.00	0.00	50.55	0.07
G015630	17.10	0.28	0.00	0.00	0.00	0.00

[0926]

[0927]

1차 인간 및 1차 사이노물구스 간세포 편집 데이터에 기초하여, 가이드 서열의 서브세트가 추가로 평가되었다. 이 서브세트는 표 7 및 8에 제공되고, 1차 간세포 스크린으로부터 상응하는 편집 데이터가 재현된다.

[0928] [표 7]

PHH에서 추가 분석을 위해 선택된 1차 인간 간세포에서의 sgRNA에 대한 LDHA 편집 데이터	
가이드 ID	% 편집 (상기 표 4로부터)
G012089	38.15
G012093	34.60
G012095	28.45
G012096	32.30
G012103	34.90
G012111	27.20
G012115	31.10
G012120	22.05
G012133	23.45
G012136	38.65

[0929]

[0930] [표 8]

PCH에서 추가 분석을 위해 선택된 1차 시노볼구스 간세포에서 sgRNA에 대한 LDHA 편집 데이터	
가이드 ID	% 편집 (상기 표 5로부터)
G012151	65.05
G012155	65.55
G012157	42.8
G012159	44.7
G012162	14.5
G012164	57.85
G012165	42.75
G012166	57.55
G012167	47.95
G012169	58.25

[0931]

[0932] LDHA 가이드의 오프-표적 분석

[0933] 생화학적 방법 (예를 들어, 문헌 (Cameron et al., *Nature Methods*. 6, 600-606; 2017) 참조)을 사용하여 LDHA를 표적화하는 Cas9에 의해 절단된 잠재적인 오프-표적 게놈 부위를 결정하였다. 이 실험에서, 인간 LDHA를 표적화하는 10개의 변형된 sgRNA (및 알려진 오프-표적 프로파일을 가진 2개의 대조군 가이드)는 단리된 HEK293 게놈 DNA를 사용하여 스크리닝되었고, 잠재적인 오프-표적 결과는 도 1에 플롯되었다. 검정은 시험된 sgRNA에 대한 잠재적인 오프-표적 부위를 식별하였다.

[0934] 잠재적인 오프-표적 부위를 검증하기 위한 표적화된 서열분석

[0935] 상기 사용된 생화학적 방법과 같은 알려진 오프-표적 검출 검정에서, 다수의 잠재적인 오프-표적 부위는 전형적으로 다른 문맥에서, 예를 들어, 관심있는 1차 세포에서 검증될 수 있는 잠재적 부위에 대해 "광범위한 네트를 캐스팅"하기 위해 디자인에 의해 회수된다. 예를 들어, 생화학적 방법은 전형적으로 검정이 세포 환경이 없는 정제된 고분자량 게놈 DNA를 사용하고 사용된 Cas9 RNP의 용량에 따라 달라지므로 잠재적인 오프-표적 부위의 수를 과도하게 나타낸다. 따라서, 이들 방법에 의해 식별된 잠재적인 오프-표적 부위는 식별된 잠재적인 오프-표적 부위의 표적화된 서열분석을 사용하여 검증될 수 있다.

[0936] 하나의 접근법에서, 1차 간세포는 Cas9 mRNA 및 관심 sgRNA (예를 들어, 평가를 위한 잠재적인 오프-표적 부위를 갖는 sgRNA)를 포함하는 LNP로 처리된다. 이어서, 1차 간세포를 용해하고 잠재적인 오프-표적 부위(들) 측

면에 있는 프라이머를 사용하여 NGS 분석을 위한 앰플리콘을 생성한다. 특정 수준에서 인텔의 식별은 잠재적인 오프-표적 부위를 검증할 수 있는 반면, 잠재적인 오프-표적 부위에서 발견된 인텔의 결핍은 사용되었던 오프-표적 검증에서 위양성을 나타낼 수 있다.

[0937] 1차 인간 및 사이노물구스 간세포에서 Spy Cas9 mRNA 및 sgRNA를 포함하는 지질 나노입자 (LNP) 제형의 교차 스크리닝

[0938] 인간 LDHA를 표적화하는 변형된 sgRNA의 지질 나노입자 (LNP) 제형 및 사이노에서 상동성인 것들은 용량 반응 검증에서 1차 인간 간세포 및 1차 사이노물구스 간세포에서 시험되었다. LNP는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제형화되었다. 1차 인간 및 사이노물구스 간세포는 실시예 1에 기재된 바와 같이 플레이팅하였다. LNP로 처리하기 전에 두 세포주를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온처리하였다. LNP는 6% 사이노물구스 혈청을 포함하는 배지에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, LNP를 300 ng Cas9 mRNA에서 시작하는 8 포인트 3배 용량 반응 곡선으로 인간 또는 사이노물구스 간세포에 첨가하였다. 세포를 실시예 1에 기재된 바와 같이 NGS 분석을 위해 처리 96시간 후에 용해시켰다. 두 세포주에서 가이드 서열에 대한 용량 반응 곡선 데이터를 도 2 및 3에 나타낸다. 22 nM 농도에서의 퍼센트 편집은 아래 표 9 및 10에 나열되어 있다.

[0939] 표 9는 1차 인간 간세포에서 LNP를 통해 *Spy Cas9*와 함께 전달된 22 nM에서 시험된 *LDHA* sgRNA에 대한 % 편집, % 삽입 (Ins) 및 % 결실 (Del)에 대한 평균 및 표준 편차를 나타낸다.

[0940] [표 9]

(sgRNA 카고의 농도에 대해) 22 nM 에서 LNP 를 통해 1 차 인간 간세포에 전달된 sgRNA/Cas9 mRNA 에 대한 LDHA 편집 데이터							
가이드 ID	평균 % 편집	표준 편차 % 편집	평균 % 삽입	표준 편차 % 삽입	평균 % 결실	표준 편차 % 결실	EC50
G012089	69.10	4.95	22.65	3.04	46.50	1.98	90.93
G012093	89.30	0.99	20.75	0.64	68.65	1.48	30.85
G012095	76.75	2.19	8.70	0.14	68.20	2.40	71.83
G012096	82.00	2.55	1.90	0.42	80.10	2.12	53.27
G012103	84.30	0.00	5.65	1.20	78.75	1.20	8.73
G012111	67.80	2.83	32.95	2.62	34.90	0.14	63.84
G012115	80.05	3.46	34.65	1.91	45.55	1.48	50.98
G012120	74.15	1.91	5.20	1.27	69.00	0.71	48.93
G012133	75.25	1.20	24.55	1.20	50.75	2.33	55.54
G012136	86.50	0.71	1.45	0.07	85.10	0.85	18.54

[0941]

[0942] 표 10은 1차 사이노물구스 간세포에서 LNP를 통해 *Spy Cas9*와 함께 전달된 22 nM에서 시험된 *LDHA* sgRNA에 대한 % 편집, % 삽입 (Ins) 및 % 결실 (Del)에 대한 평균 및 표준 편차를 나타낸다. 이들 샘플은 3회 생성되었다.

[0943] [표 10]

(sgRNA 카고의 농도에 대해) 22 nM 에서 LNP 를 통해 1 차 사이노물 구스 간세포에 전달된 sgRNA/Cas9 mRNA 에 대한 LDHA 편집 데이터							
가이드 ID	평균 % 편집	표준 편차 % 편집	평균 % 삽입	표준 편차 % 삽입	평균 % 결실	표준 편차 % 결실	EC50
G012151	94.87	0.12	78.50	1.39	16.77	1.33	0.599
G012155	96.93	0.23	7.17	0.15	90.83	0.31	0.255
G012157	77.43	3.33	31.77	1.76	46.80	2.17	1.111
G012159	87.73	1.02	20.47	3.37	67.93	3.11	0.950
G012162	95.17	0.64	28.77	0.25	67.17	0.99	0.801
G012164	78.80	0.17	10.17	0.31	69.10	0.20	0.637
G012165	83.40	2.20	14.87	0.83	69.27	2.72	0.953
G012166	97.47	0.38	82.00	2.07	16.03	2.15	0.250
G012167	96.63	0.29	70.37	0.90	27.87	1.29	0.297
G012169	95.13	1.29	19.77	2.15	75.97	1.06	0.438

[0944]

[0945]

리포펙션을 사용하여 1차 사이노물구스 간세포에서 Spy Cas9 mRNA 및 sgRNA의 교차 스크리닝. LDHA를 표적화하는 변형된 sgRNA는 용량 반응 검정에서 1차 사이노물구스 간세포에서 시험되었다. 리포펙션 샘플은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되었다. 1차 사이노물구스 간세포는 실시예 1에 기재된 바와 같이 플레이팅하였다. 세포는 리포펙션 전에 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온처리하였다. 리포펙션 샘플은 6% 사이노물구스 혈청을 포함하는 배지에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후 리포펙션 샘플을 53 nM sgRNA (n = 2)에서 시작하는 8 포인트 3배 용량 반응 곡선으로 사이노물구스 간세포에 첨가하였다. 세포는 실시예 1에 기재된 바와 같이 NGS 분석을 위해 처리 96시간 후에 용해시켰다. 가이드 서열에 대한 용량 반응 곡선 데이터는 도 12a 내지 12c에 나타난다. 53 nM 농도에서의 % 편집은 아래 표 11에 나열되어 있다.

[0946]

[표 11]

53 nM sgRNA 에서 리포펙션을 통해 1 차 사이노물구스 간세포로 전달된 sgRNA 에 대한 LDHA 편집 데이터									
가이드 ID	Chr12 평균 % 편집	표준 편차 Chr12 평균 % 편집	Chr12 EC50	Chr14 평균 % 편집	표준 편차 Chr14 평균 % 편집	Chr14 EC50	Chr17 평균 % 편집	표준 편차 Chr17 평균 % 편집	Chr17 EC50
G012113	60.0	8.9	5.1	61.5	16.5	5.9	70.1	6.6	4.6
G015541	75.4	14.4	4.4	NA	NA	NA	85.4	8.7	4.0
G015547	69.8	5.7	6.8	76.0	1.1	7.5	76.2	3.5	7.6
G015561	NA	NA	NA	58.3	7.0	6.5	60.3	4.7	7.1
G015571	52.3	9.1	14.7	NA	NA	NA	68.1	6.6	10.2
G015587	70.8	8.5	9.2	78.0	9.2	9.3	80.3	8.1	8.7
G015591	74.6	1.1	8.3	72.3	2.8	8.6	77.9	1.1	6.9
G015594	51.3	3.5	6.8	67.2	6.6	6.1	70.2	5.4	6.7
G015622	66.3	6.9	4.5	4.9	0.3	5.0	NA	NA	NA

[0947]

[0948]

실시예 3. 표현형 분석

[0949] 세포내 락테이트 데하이드로게나제 A의 웨스턴 블롯 분석

[0950] 인간 *LDHA*를 표적화하는 변형된 sgRNA의 지질 나노입자 (LNP) 제형을 1차 인간 간세포에 투여하여 웨스턴 블로팅을 위해 샘플을 생성하였다. LNP는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제형화되었다. 1차 인간 간세포를 실시예 1에 기재된 바와 같이 플레이트 하였다. 세포를 LNP로 처리하기 전에 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온처리 하였다. LNP는 6% 사이노몰구스 혈청을 포함하는 배지에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후 LNP를 샘플 당 25 nM의 sgRNA 농도로 인간 간세포에 첨가하였다. 형질감염 후 96시간에, 세포의 일부를 수집하고, 실시예 1에 기재된 바와 같이 NGS 서열분석을 위해 처리하였다. 나머지 세포를 형질감염 21일 후 수확하고, 전체 세포 추출물 (WCE)을 제조하고, 실시예 1에 기재된 바와 같이 웨스턴 블롯에 의해 분석하였다.

[0951] 이들 세포에 대한 편집 데이터는 표 12에 제공된다.

[0952] [표 12]

1차 인간 간세포에 전달된 sgRNA에 대한 LDHA 편집 데이터	
가이드 ID	PHH에서 편집 빈도
G012089	0.871
G012093	0.961
G012095	0.926
G012096	0.93
G012103	0.882
G012111	0.886
G012115	0.933
G012120	0.895
G012133	0.915
G012136	0.895

[0953]

[0954] WCE는 LDHA 단백질의 감소를 위해 웨스턴 블롯에 의해 분석되었다. 전장 LDHA 단백질은 332개의 아미노산과 36.6 kD의 예상 분자량을 갖는다. 이 분자량에서의 밴드는 대조군 라인 (미처리된 세포)에서 관찰되었지만 처리된 라인 어디에서도 관찰되지 않았다 (도 4).

[0955] 락테이트 데하이드로게나제 A의 전사체 분석

[0956] *LDHA*를 표적화하는 선택된 변형된 sgRNA를 리포펙션에 의해 1차 인간 및 사이노몰구스 간세포에 투여하여 qPCR 용 샘플을 생성하였다. 리포펙션 샘플은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제형화되었다. 1차 간세포는 실시예 1에 기재된 바와 같이 플레이트 하였다. 세포는 지질 패킷으로 처리하기 전에 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 48시간 동안 항온처리 하였다. 리포펙션 샘플은 6% 사이노몰구스 혈청을 포함하는 배지에서 37°C에서 10분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후 지질 패킷을 여러 농도로 간세포에 첨가하였다. 리포펙션 96시간 후, 세포를 수집하고, 실시예 1에 기재된 바와 같이 RNA에 대해 처리하였다. 15 nM 가이드에서 1차 인간 및 사이노몰구스 간세포에서의 평균 LDHA 전사체 감소는 아래 표 13에 포함되고, 전체-용량 반응 데이터는 도 13a 및 13b에 표시된다.

[0957] [표 13]

15 nM sgRNA 에서 1 차 인간 및 사이노물구스 간세포에서 평균 상대적 LDHA 감소				
가이드 ID	1 차 인간 간세포		1 차 사이노물구스 간 세포	
	LDHA 발현에서의 평균 상대적 감소	LDHA 발현에서의 표준 편차 평균 상대적 감소	LDHA 발현에서의 평균 상대적 감소	LDHA 발현에서 표준 편차 평균 상대적 감소
G012113	0.55	0.03	0.82	0
G012115	0.76	0.01	0.88	0.01
G012120	0.73	0	0.72	0.03
G012133	0.61	0.01	0.55	0.03
G015541	0.7	0.01	0.88	0.03
G015547	NA	NA	0.79	0.02
G015561	0.56	0.01	0.85	0.01
G015622	NA	NA	0.82	0.01

[0958]

[0959]

실시예 4. PH1의 마우스 모델에서 *Ldha*의 생체내 편집

[0960]

야생형 및 AGT 결핍 마우스 (*Agxt1<sup>-/-</sup>*) 둘 다, 예를 들어, 간 AGXT mRNA 및 단백질이 결여된 널 돌연변이 마우스가 이 연구에 사용되었다. AGT-결핍 마우스는 고수산뇨증 및 결정뇨 (crystalluria)를 나타내므로 이전에 문헌 (Salido et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Nov 28;103(48):18249-54)에 의해 기재된 바와 같이 PH1의 표현형 모델을 나타낸다. 야생형 마우스를 사용하여 AGT-결핍 마우스에서 시험할 제형을 결정하였다.

[0961]

LNP를 제형화하기 전에, 뮤린 *Ldha*를 표적화하는 dgRNA를 포함하는 RNP는 인간 및 사이노물구스 LDHA-표적화 gRNA에 대해 실시예 2에 기재된 바와 유사하게 편집 효율에 대해 스크리닝되었다. dgRNA 스크린으로부터 활성 gRNA를 식별한 후, 이러한 gRNA를 기반으로 한 더 작은 변형된 sgRNA 세트를 생체내에서 추가 평가를 위해 합성하였다.

[0962]

그룹 평균 체중을 기준으로 투여 용액을 제조하기 위해, 동물의 체중을 측정하고 체중에 따라 그룹화하였다. 뮤린 *Ldha* (아래 표 14 참조)를 표적화하는 변형된 sgRNA를 포함하는 LNP는 동물 당 0.2 mL의 부피 (체중 킬로그램 당 대략 10 mL)로 측면 꼬리 정맥을 통해 투여되었다. LNP는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제형화되었다. 처리 1주 후, 야생형 마우스를 안락사시키고, 간 조직을 DNA 추출 및 뮤린 *Ldha*의 편집 분석을 위해 수집하였다. 아래 표 14에 나타낸 바와 같이, 용량-의존적 편집 수준이 처리된 마우스에서 관찰되었다.

[0963]

[표 14]

뮤린 <i>Ldha</i> 를 표적으로 하는 sgRNA 에 대한 LDHA 편집 데이터					
가이드 ID	sgRNA 서열 (* = PS 연결; 'm' = 2'-O-Me 뉴클레오티드)	용량 (mpk, 총 RNA 카고)	평균 % 편집	표준 편차 % 편집	n
G009438	mG*mU*mU*CACGCGCUGAGC	0.3	19.20	7.01	5
	UGUCAGUUUUAGAmGmCmUm	1	59.08	9.83	5
	AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:86)	3	74.54	0.74	5
G009439	mG*mG*mG*GGCCGUCAGCA	0.3	9.40	2.75	5
	AGAGGGUUUUAGAmGmCmUm	1	37.56	9.30	5
	AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:87)	3	65.94	5.37	5
G009442	mG*mU*mU*GCAAUCUGGAUU	0.3	15.90	1.74	5
	CAGCGUUUUAGAmGmCmUm	1	49.98	7.41	5
	AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:88)	3	68.40	3.85	5
G009445		0.3	12.40	4.60	5

[0964]

	mG*mU*mC*AUGGAAGACAAA	1	47.62	10.11	5
	CUCAAGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:89)	3	62.10	4.06	5
G009447	mA*mC*mU*GGGCACUGACGC	0.3	9.48	4.78	5
	AGACAGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:90)	1	40.88	11.07	5
		3	66.10	4.69	5

[0965]

[0966]

LNP가 생체내 마우스 *Ldha* 유전자를 편집할 수 있음을 확립한 후, G009439를 포함하는 LNP를 총 mRNA 카고에 대한 용량 반응 (0, 0.25, 0.5, 1, 및 2 mpk)으로 AGT-결핍 마우스에 투여하였다. 이들 마우스는 대사 케이지에 수용되었고, 예를 들어, 문헌 (Liebow et al., J Am Soc Nephrol. 2017 Feb;28(2):494-503)에 기재된 바와 같이 옥살레이트 수준에 대해 다양한 시점에서 소변을 수집하였다. *Ldha* 유전자의 편집과 옥살레이트의 분비는 LNP의 용량이 증가함에 따라 각각 증가 및 감소하는 것으로 나타났다. % 편집 및 배설된 ug 소변 옥살레이트 /mg 크레아티닌은 아래 표 15에 포함되고, 도 14a 내지 14c에 표시된다.

[0967]

[표 15]

G009439를 포함하는 LNP를 AGT-결핍 마우스에 투여한 후 배설된 % 편집 및 ug 소변 옥살레이트/mg 크레아티닌.					
처리	평균 편집 %	표준 편차 평균 편집 %	평균 ug 소변 옥살레이트/mg 크레아티닌	표준 편차 평균 소변 옥살레이트/mg 크레아티닌	n
TSS	0.0	0.0	357.3	63.4	3
0.25 mpk Ldha	28.7	10.7	287.2	45.0	3
0.5 mpk Ldha	62.5	2.0	176.4	4.9	3
1 mpk Ldha	81.6	3.8	117.3	13.4	3
2 mpk Ldha	85.5	0.2	122.2	11.5	2

[0968]

[0969]

LNP가 생체내 옥살레이트 분비를 감소시킬 수 있음을 확립한 후, G009439를 포함하는 LNP를 총 mRNA 카고에 대해 2 mpk의 용량으로 AGT-결핍 마우스에게 투여하였다 (n=4). 도 5에 나타난 바와 같이, 소변 옥살레이트 수준은 처리 1주 후 감소되었고, 이러한 감소 수준은 연구가 종료된 시점으로부터 투여 후 적어도 5주까지 지속되었다. 대조군 (PBS 주입) 동물 (n=4)에서는 감소가 관찰되지 않았다. 각 처리된 동물의 퍼센트 편집은 표 16에 보고되고, 소변 옥살레이트의 % 감소는 표 18에서 치료후 매주 나타낸다.

[0970]

동일한 연구에서, AGT-결핍 마우스는 무린 *Hao1*을 표적화하는 sgRNA (G000723)를 포함하는 LNP (2 mpk (n=4)의

용량으로)를 투여하였다. 또한 도 5 및 표 17에 나타난 바와 같이, 옥살레이트 수준은 이러한 gRNA를 포함하는 LNP로 처리한 1주일 후에 감소되었고, 이러한 감소 수준은 투여 후 적어도 5주까지 지속되었다.

[0971] G000723:

[0972] mC\*mA\*mC\*GUGAGCCAUGCACUGCAGUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU\*mU\*mU\*mU (서열번호 85) \* = PS 연결; 'm' = 2'-O-Me 뉴클레오티드

[0973] [표 16]

2 mpk 에서 gRNA (G009439)를 표적으로 하는 LDHA 를 포함하는 LNP 로 처리된 AGXT-/-마우스로부터의 편집 결과			
마우스 #	% 편집	% 삽입	% 결실
1	90.8	1.1	89.7
2	86.1	1.3	84.8
3	90.5	1.1	89.4
4	90.3	1.2	89.2

[0974]

[0975] [표 17]

2 mpk 에서 gRNA (G000723)를 표적으로 하는 HAO1 을 포함하는 LNP 로 처리된 AGXT-/-마우스의 편집 결과			
마우스 #	% 편집	% 삽입	% 결실
1	71.1	47.7	23.4
2	83.1	56	27.1
3	81.5	52.8	28.7
4	83.7	54.9	28.8

[0976]

[0977] [표 18]

5 주에 걸쳐 2 mpk (총 RNA 카고)에서 gRNA (G009439)를 표적으로 하는 LDHA 를 포함하는 LNP 로 처리된 AGXT-/-마우스에서 평균 옥살레이트 수준 및 기준선으로부터 % 감소. N=4		
수집 데이터	평균 ug 옥살레이트/mg 크레아티닌	평균 % 감소 ug 옥살레이트/mg 크레아티닌
기준선	407	0.00
1 주	272	33.18
2 주	182	55.25
3 주	168	58.59
4 주	146	64.11
5 주	142	65.11

[0978]

[0979] LNP 치료 후 최대 5주까지 AGT-결핍 마우스에서 지속적인 소변 옥살레이트 감소를 입증한 후, 투여 후 15주 까지 소변 옥살레이트를 추적하기 위한 추가 연구가 수행되었다. G009439를 포함하는 LNP는 0.3 mpk (n=4) 및 1 mpk (n=4)의 용량으로 AGT-결핍 마우스에 투여되었다. 이들 마우스를 대사 케이지에 수용하고 상기 기재된 바와 같이 옥살레이트 수준에 대해 다양한 시점에서 소변을 수집하였다. 표 19는 AGT-결핍 마우스에 대한 편집 결과를 나타낸다. 0.3 mpk 용량에서 달성된 평균 % 편집은 33.42였고, 표준 편차는 11.95였다. 1 mpk 용량에

서 달성된 평균 % 편집은 75.68이었고, 표준 편차는 7.35였다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 소변 옥살레이트 수준은 처리 후 감소되었고, 이러한 감소 수준은 연구가 종료된 시점으로부터 투여 후 적어도 15주까지 지속되었다. 도 6에 묘사된 데이터는 표 20에 나타낸다. 대조군 (PBS 주입) 동물 (n=3)에서는 감소가 관찰되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음).

[0980] 처리된 마우스로부터의 간 샘플을 처리하고 실시예 1에 기재된 바와 같이 웨스턴 블롯에서 실행하였다. LDHA 단백질의 퍼센트 감소는 Licor Odyssey Image Studio Ver 5.2 소프트웨어를 사용하여 계산되었다. GAPDH는 로딩 대조군으로서 사용되었고, LDHA와 동시에 프로브되었다. LDHA에 대한 밴드를 포함하는 전체 영역과 비교하여 각 샘플 내의 GAPDH에 대한 밀도측정 값에 대한 비를 계산하였다. LDHA 단백질의 퍼센트 감소는 비가 음성 대조군 레인에 대해 표준화된 후에 결정되었다. 결과는 표 19에 나타내고 도 7에 나타내었다.

[0981] 처리된 마우스와 비처리된 마우스에서 LDHA 단백질은 실시예 1에 기재되고 도 8에 도시된 바와 같이 면역조직화학적 염색을 통해 추가로 특성화되었다. LDHA 염색에서의 점진적 감소는 대조군 마우스와 비교하여 0.3 mpk-투여된 마우스 및 1 mpk-투여된 마우스에서 관찰되었다. 도 9는 표 19의 편집 수준과 단백질 수준 사이의 R<sup>2</sup> 값이 0.95인 상관관계를 나타낸다.

[0982] [표 19]

마우스 #	mpk G009439	% 편집	%삽입	% 결실	LDHA 단백질 잔류 (음성 대조군 대비)
1	0.3	27.2	0.3	26.9	0.67
2	0.3	37.2	0.5	36.7	0.47
3	0.3	48.3	0.7	47.7	0.53
4	0.3	21.0	0.5	20.6	0.71
5	1	81.6	1.2	80.5	0.13
6	1	72.0	1.0	71.1	0.11
7	1	67.1	0.8	66.3	0.22
8	1	82.0	1.2	80.8	0.21

[0983]

[0984] [표 20]

주	용량 G009439 (mpk)	평균 소변 옥살레이트 (mg/g 크레아티닌/24hr)	표준 편차 평균 소변 옥살레이트
0	TSS	377.47	58.22
5	TSS	413.72	77.33
9	TSS	354.77	43.75
15	TSS	345.95	88.18
0	0.3	352.09	39.77
5	0.3	304.78	68.34
9	0.3	255.69	53.17
15	0.3	270.24	37.08
0	1.0	390.46	68.06
5	1.0	123.26	8.94
9	1.0	174.33	25.01
15	1.0	145.91	15.46

[0985]

[0986] 처리된 마우스로부터의 간 및 근육 샘플을 실시예 1에 기재된 바와 같이 LDH 활성에 대해 처리하였다. 1 mpk의

Ldha LNP로 처리한 마우스로부터의 간 샘플에서 LDH 활성의 감소가 관찰되었다. 처리된 마우스와 대조군 마우스로부터의 고유 활성 ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  단백질)은 아래 표 21과 도 15a 및 15b에 표시된 데이터에 포함되어 있다.

[0987] [표 21]

간 및 근육 고유 LDH 활성					
처리	평균 고유 활성 ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ 단백질) - 간	표준 편차 평균 고유 활성 ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ 단백질) - 간	평균 고유 활성 ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ 단백질) - 근육	표준 편차 평균 고유 활성 ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ 단백질) - 근육	n
TSS	0.8	0.1	1.9	0.2	3.0
음성 대조군 가이드	0.8	0.1	1.8	0.2	3.0
0.3mpk Ldha 가이드	0.7	0.2	1.6	0.5	4.0
1mpk Ldha 가이드	0.2	0.1	1.8	0.1	4.0

[0988]

[0989]

처리된 마우스로부터의 간 및 혈장 샘플도 실시예 1에 기재된 바와 같이 피루베이트에 대해 분석되었다. 피루베이트는 락테이트 데하이드로게나제에 의해 락테이트로 전환된 대사산물이다 (Urbanska K et al, Int J Mol Sci. 2019 Apr 27;20(9)). 피루베이트 농도는 1 mpk-처리된 마우스로부터 간 샘플에서 상승하는 것으로 입증되었지만, 처리된 마우스와 대조군 마우스 간에 혈장 피루베이트 농도의 차이가 거의 관찰되지 않았다. 이들 데이터는 표 22에 포함되어 있고 도 16a 및 16b에 나타난다.

[0990]

[표 22]

간 및 혈장 피루베이트 정량화					
처리	평균 간 피루베이트 (nmols/g 조직)	표준 편차 평균 간 피루베이트 (nmols/g 조직)	평균 혈장 피루베이트 ( $\mu\text{M}$ )	표준 편차 평균 혈장 피루베이트 ( $\mu\text{M}$ )	n
TSS	17.40	1.76	41.64	14.29	3
음성 대조군 가이드	25.12	8.17	48.76	16.47	3
0.3mpk Ldha 가이드	19.11	3.58	71.64	10.20	4
1mpk Ldha 가이드	85.46	35.30	61.32	33.82	4

[0991]

[0992]

LNP 처리 후 최대 15주 까지 AGT-결핍 마우스에서 지속적인 소변 옥살레이트 감소를 입증한 후, LDHA 녹다운 후 락테이트를 제거하는 손상된 신장 기능을 가진 마우스의 능력을 결정하기 위한 추가 연구가 수행되었다. 5/6 신장절제술 또는 삼 수술을 받은 C51B16 수컷 마우스는 Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)로부터 입수했다. 수술 1주 후, 동물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 기준선 락테이트 수준에 대해 채혈하였다. 이어서, 동물에게 2 mpk (n=6)의 용량으로 G009439를 함유하는 LNP를 투여하였다. 투여 2주 후, 동물에게 복강내 전달된 포스페이트 완충 식염수 (농도 200 mg/mL, ~18 mM) pH 7.4에 용해된 2 g/kg의 락트산나트륨을 포함하는 락테이트 쉐린지를 투여하였다. 동물은 쉐린지 전과 쉐린지 후 15, 30, 60 및 180분에 꼬리-출혈이 있었다. 실시예 1에 기재된 바와 같이 혈액 샘플을 락테이트 수준에 대해 분석하였다. 삼 수술 및 비히클 처리 마우스와 비교하여,

신장 절제술 및 LDHA LNP를 받은 마우스에서 락테이트 제거율의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 아래 표 23은 도 17에서도 나타낸 바와 같이 동물 그룹에 걸쳐 평균 혈장 피루베이트를 상세히 보여준다.

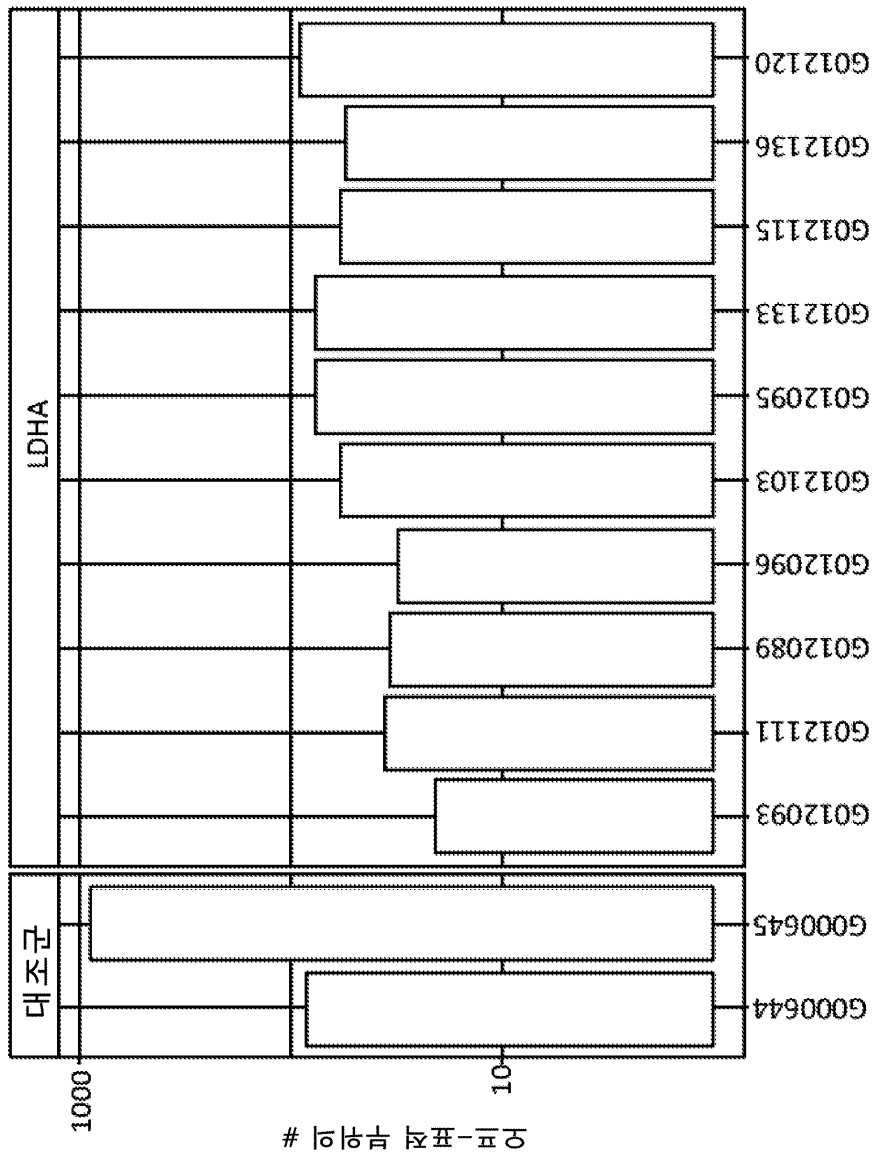
[0993] [표 23]

신장 절제술 연구 혈장 락테이트 제거율								
시간 (분)	삼 수술 - TSS 비히클 대조군 (n=5)		삼 수술 - Ldha 1mpk (n=6)		5/6 신장 절제술 - TSS 비히클 대조군 (n=5)		5/6 신장 절제술 - Ldha 1mpk (n=5)	
	평균 혈장 락테이 트 (mM)	표준 편차 평균 혈장 락테이 트 (mM)	평균 혈장 락테이 트 (mM)	표준 편차 평균 혈장 락테이 트 (mM)	평균 혈장 락테이 트 (mM)	표준 편차 평균 혈장 락테이 트 (mM)	평균 혈장 락테이 트 (mM)	표준 편차 평균 혈장 락테이 트 (mM)
0	7.2	2.9	5.9	2.0	9.0	2.3	6.5	2.8
15	24.5	10.3	23.3	4.6	24.2	8.1	21.7	9.1
30	20.4	8.2	17.2	3.7	18.7	4.3	18.1	7.7
60	11.7	4.9	9.4	3.1	12.2	4.5	11.1	4.7
180	6.6	2.6	6.3	2.9	8.4	2.7	5.5	2.8

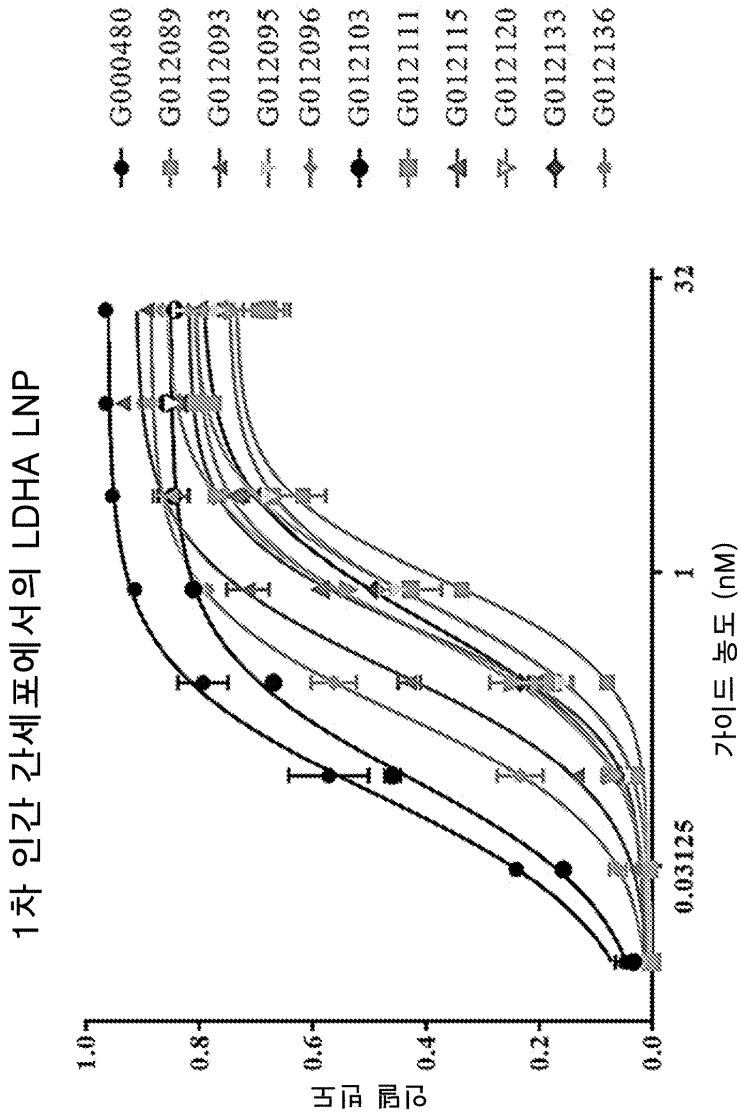
[0994]

도면

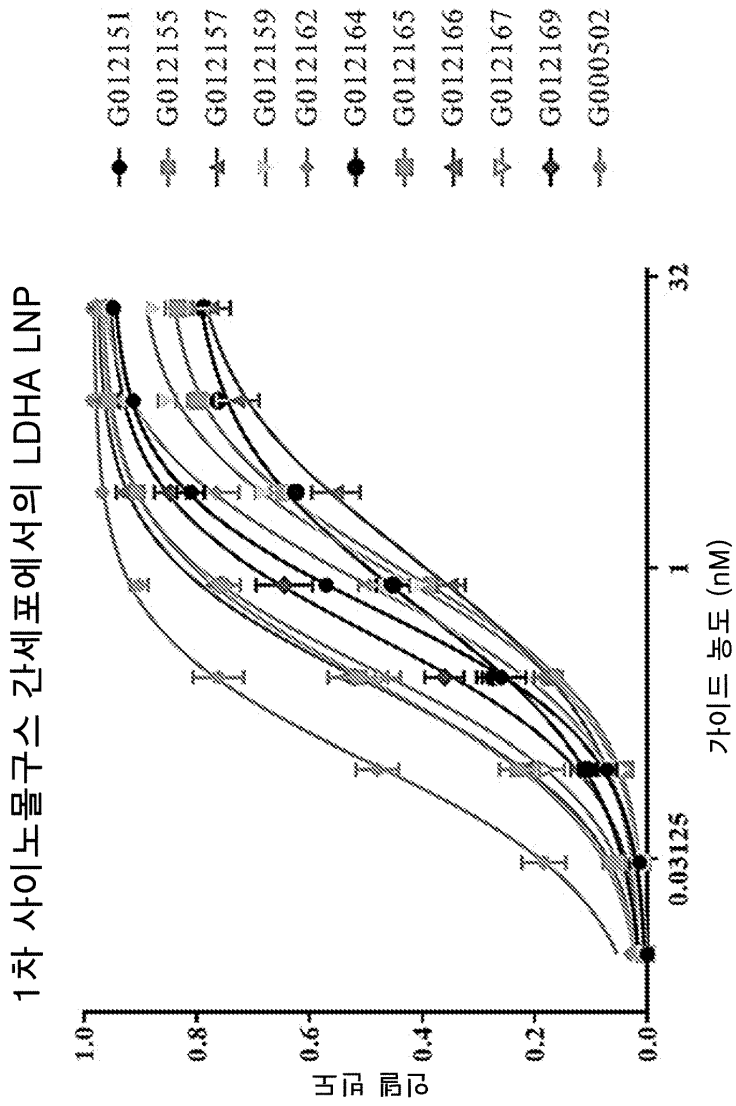
도면1



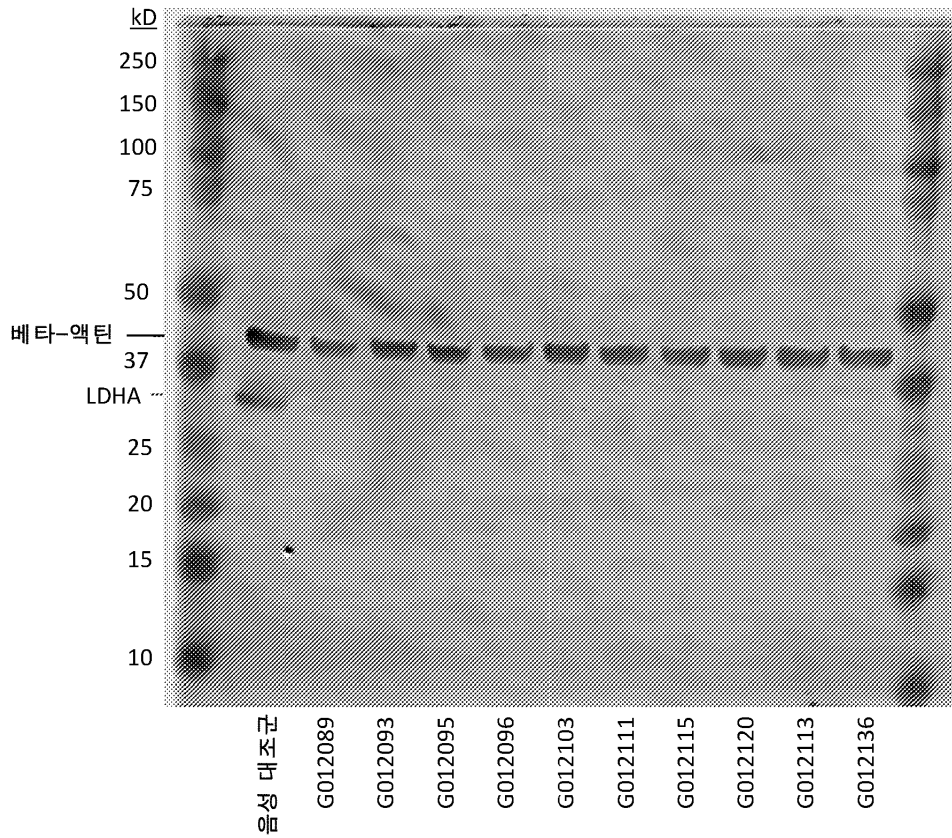
도면2



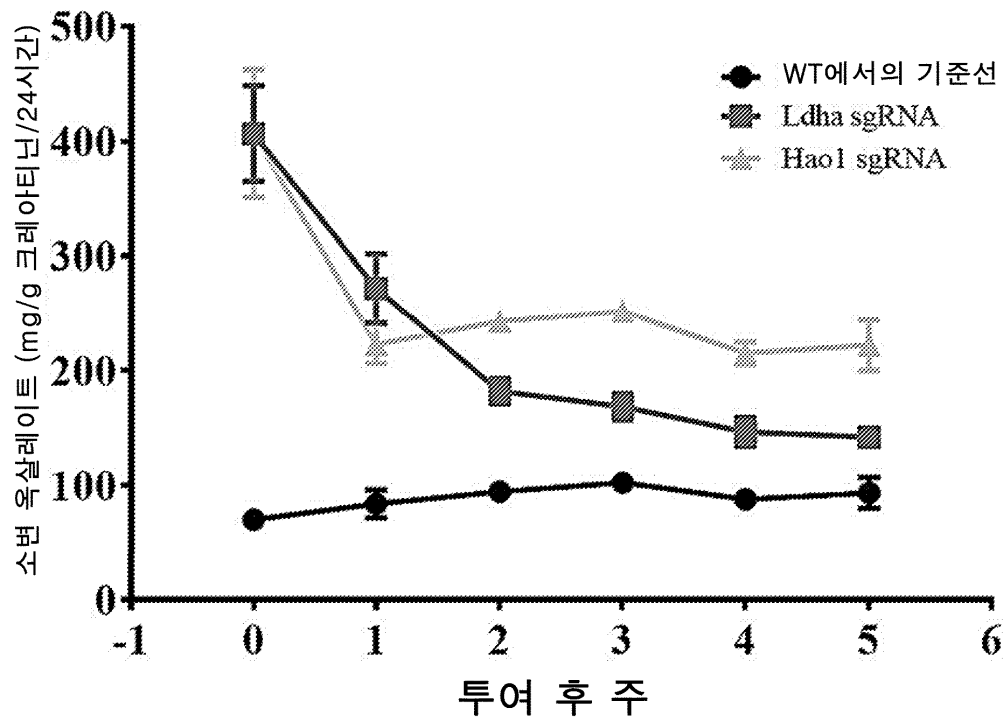
도면3



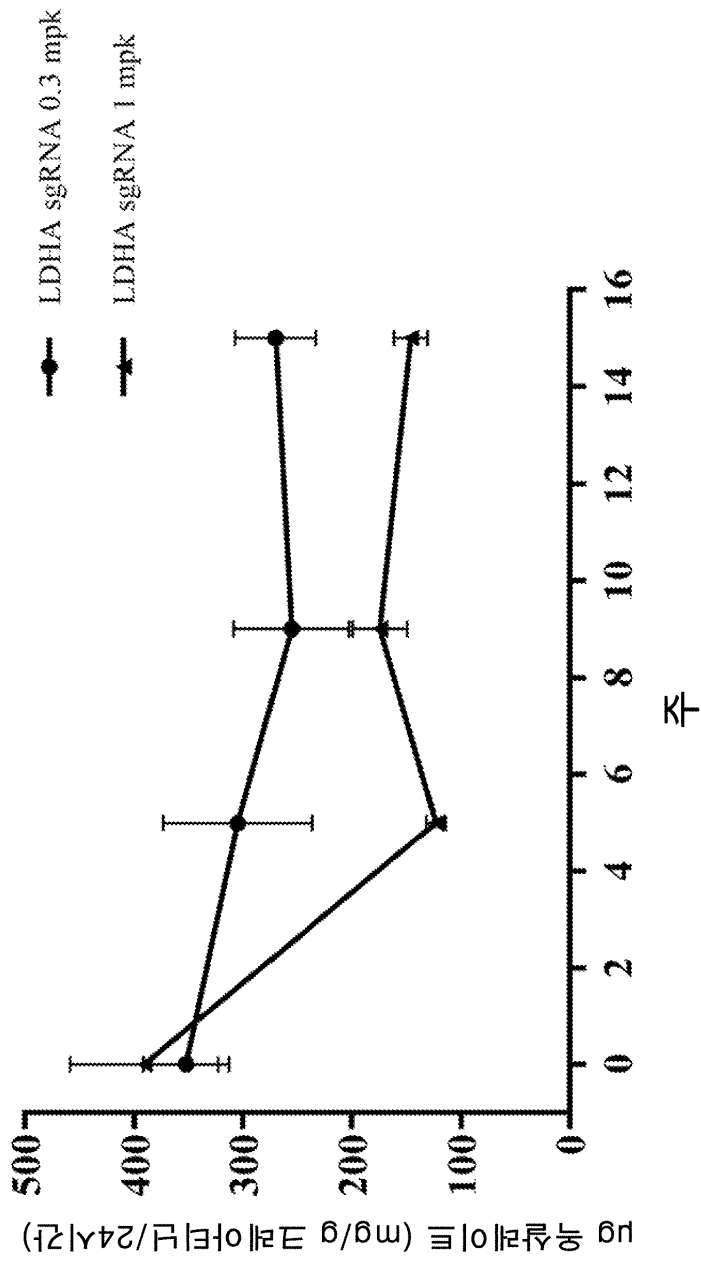
도면4



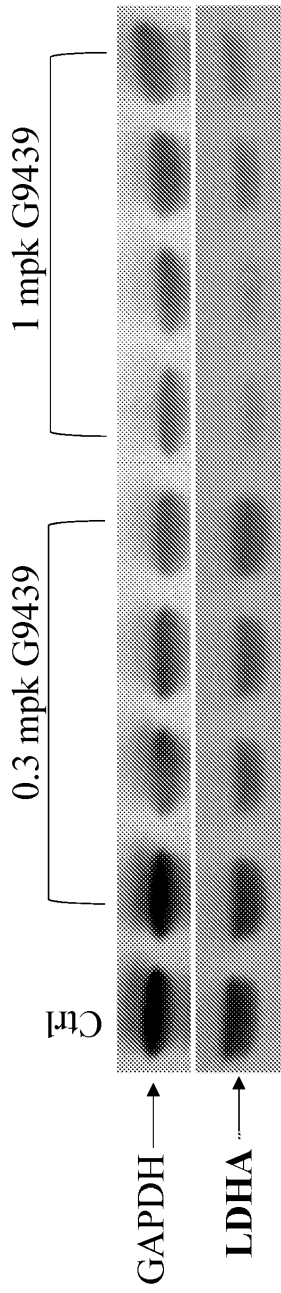
도면5



도면6

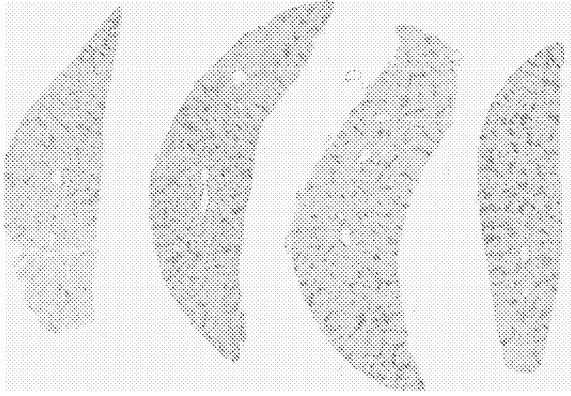


도면7

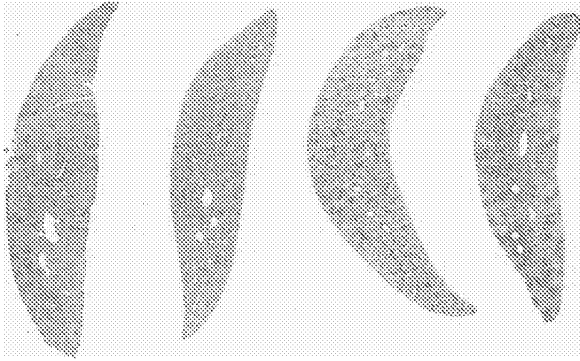


도면8

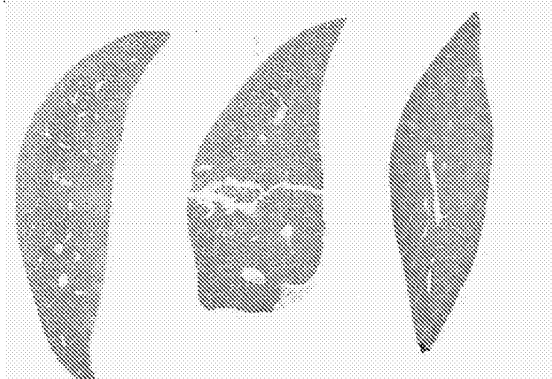
1 mpk G9439



0.3 mpk G9439

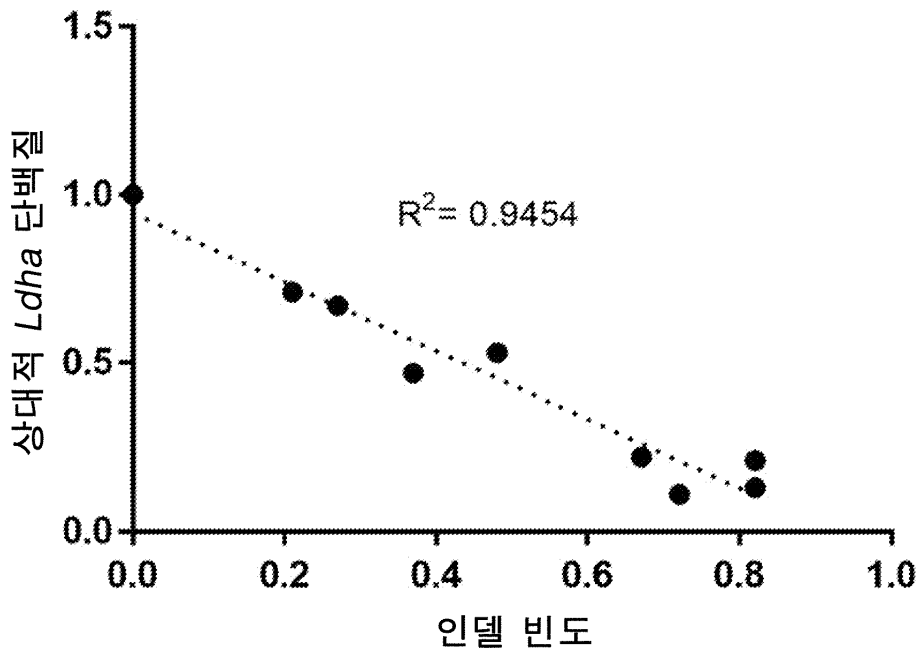


대조군



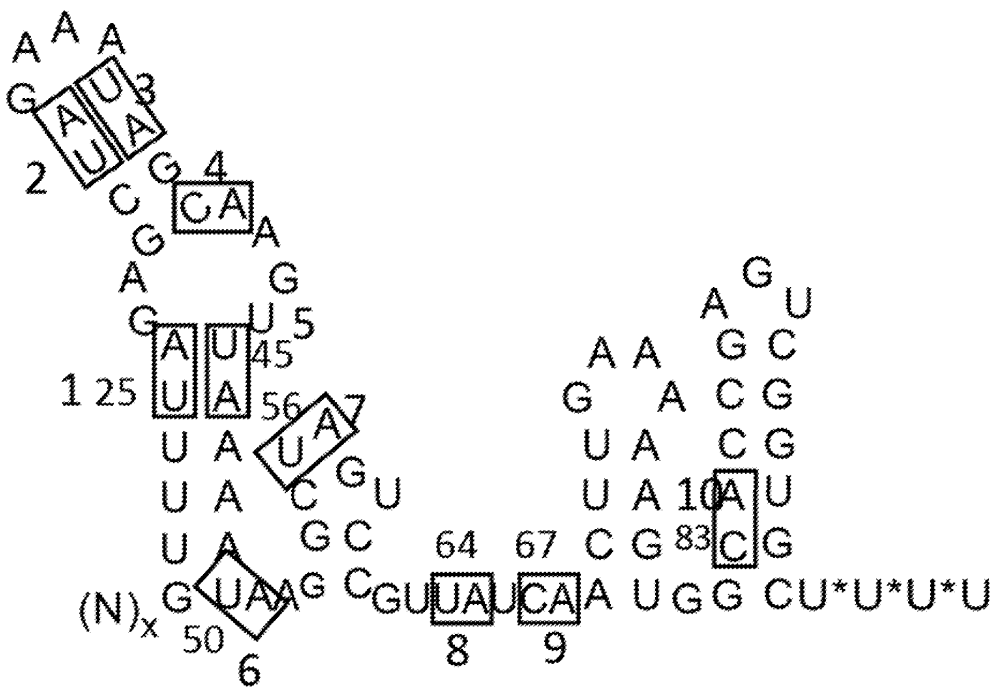
도면9

### Ldha 단백질 KD

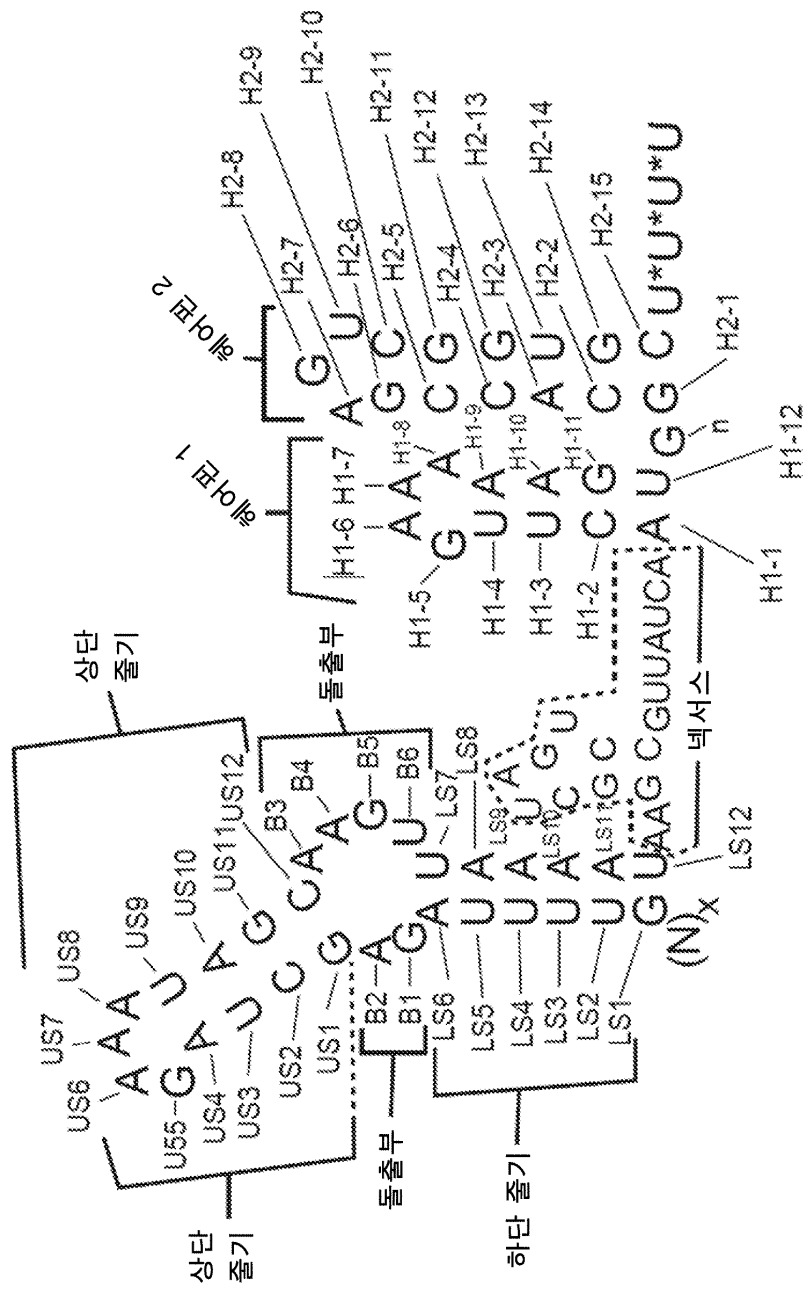


도면10

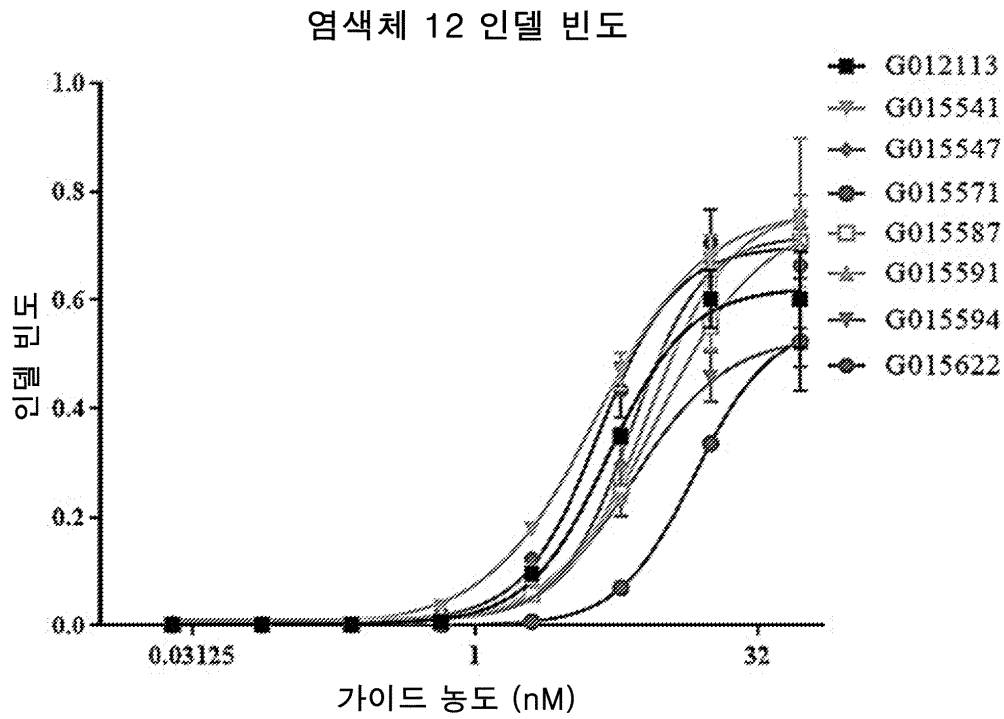
### 스캐폴드 Y/A



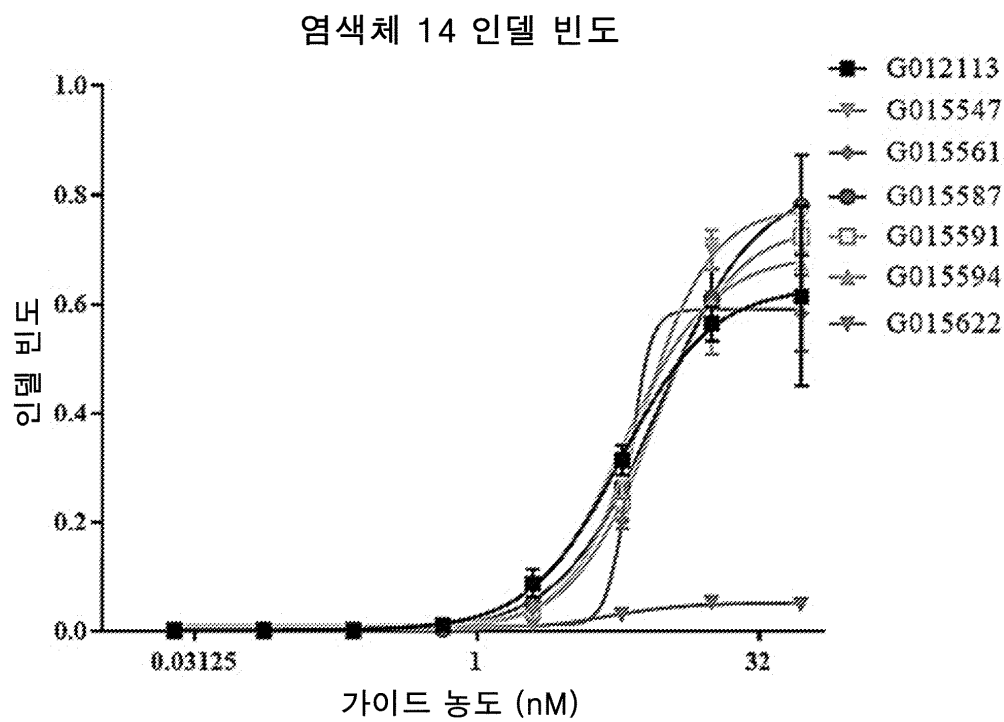
도면11



도면12a

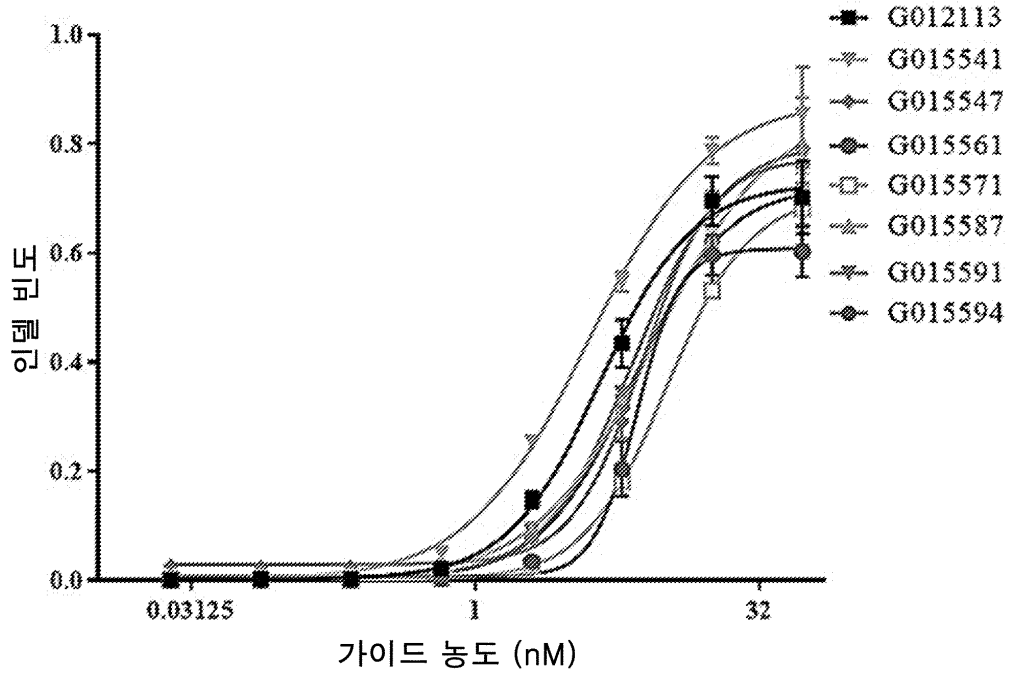


도면12b

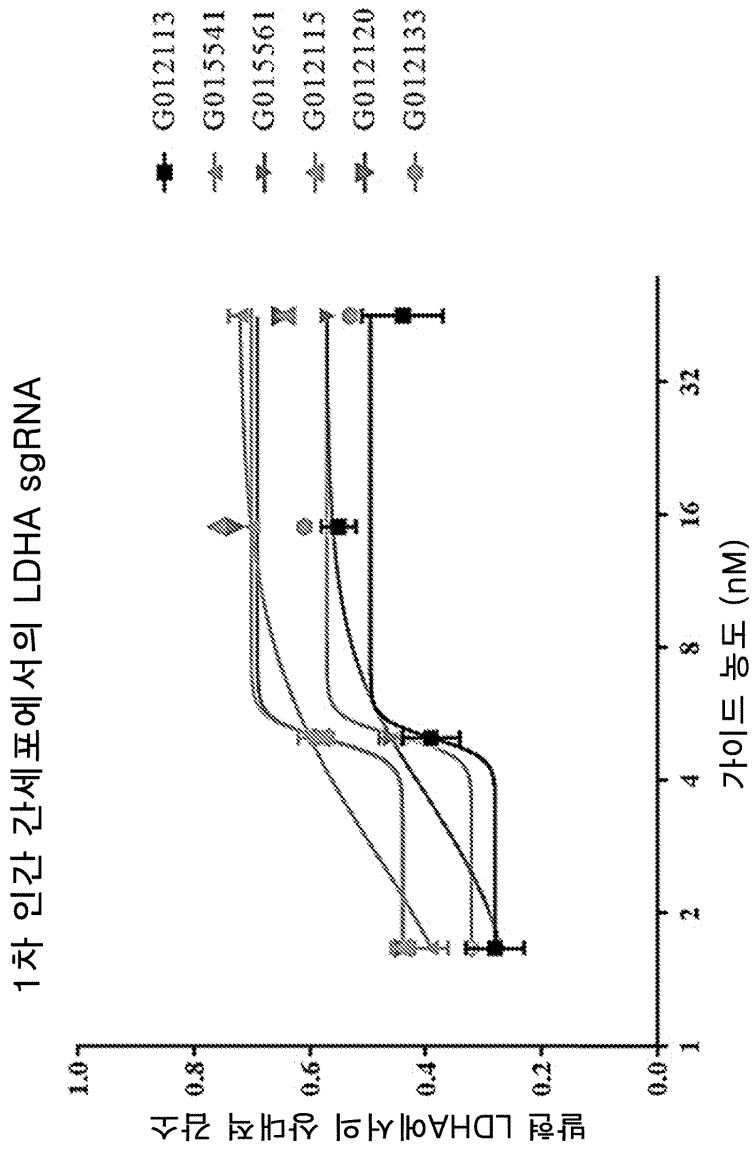


도면12c

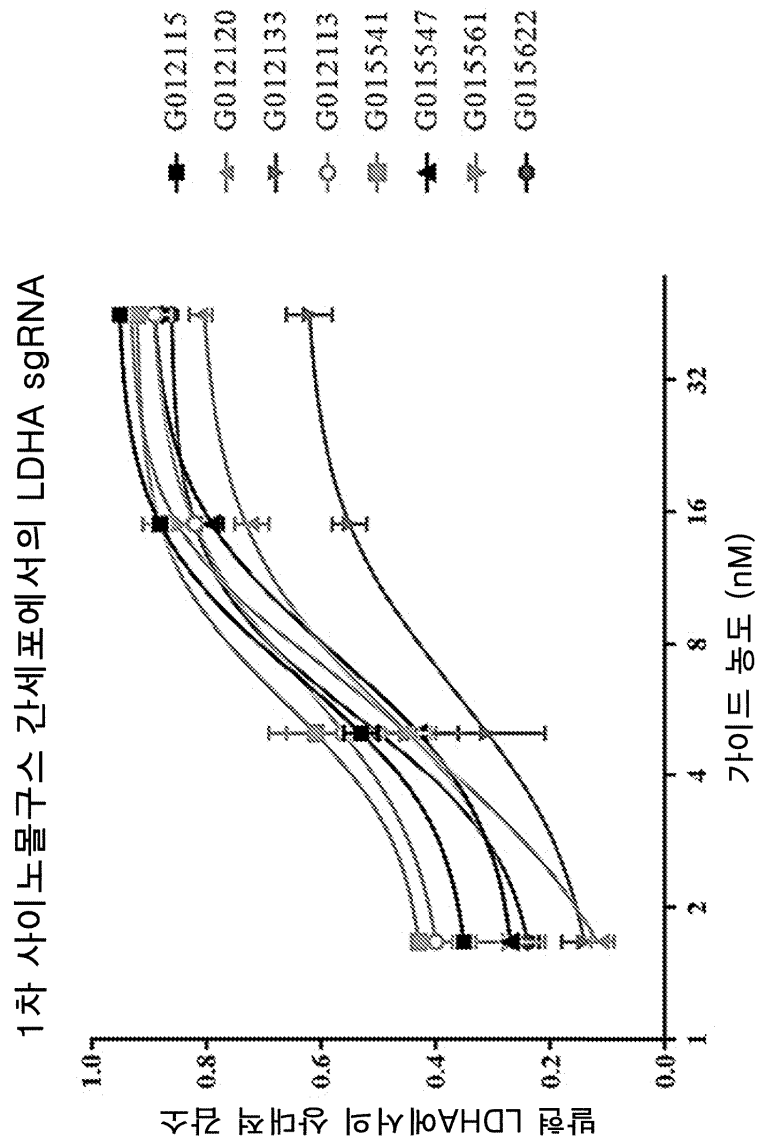
염색체 17 인델 빈도



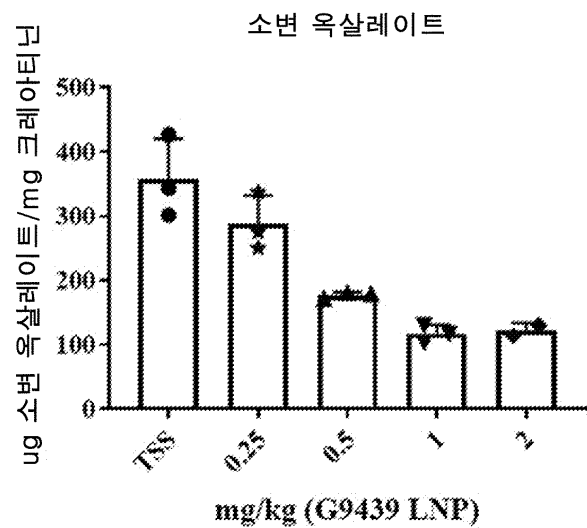
도면13a



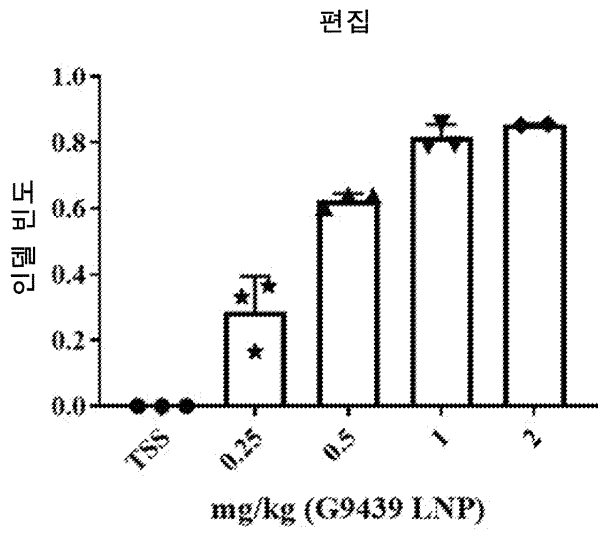
도면13b



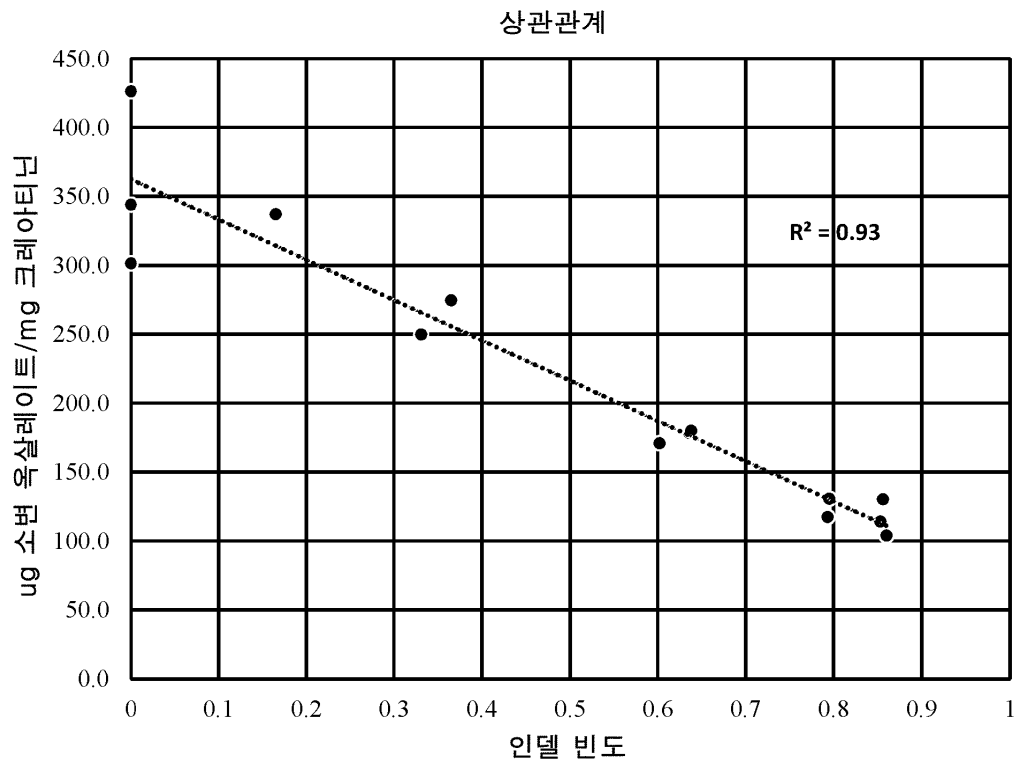
도면14a



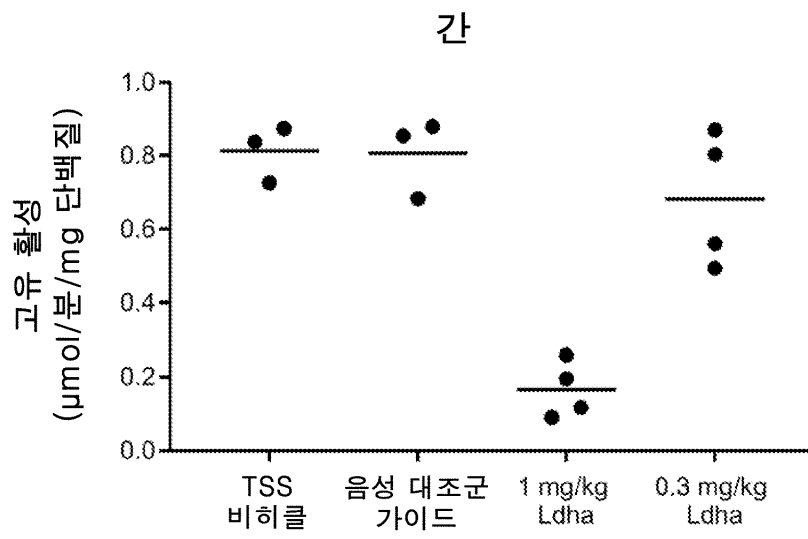
도면14b



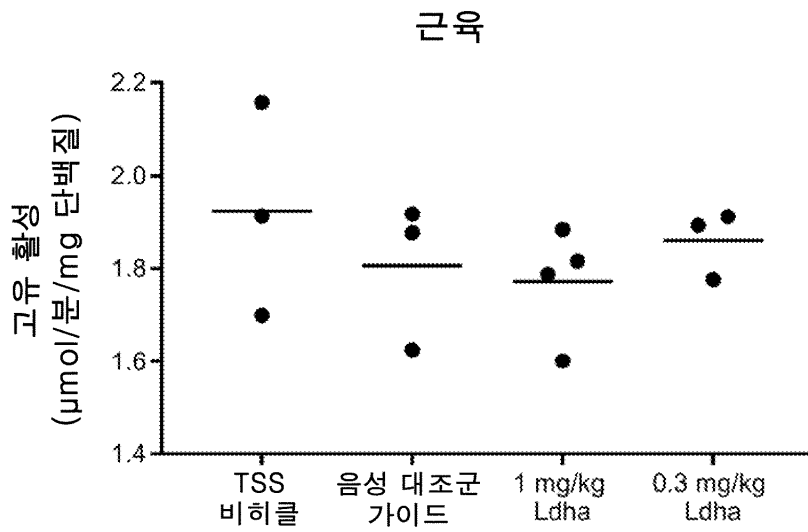
도면14c



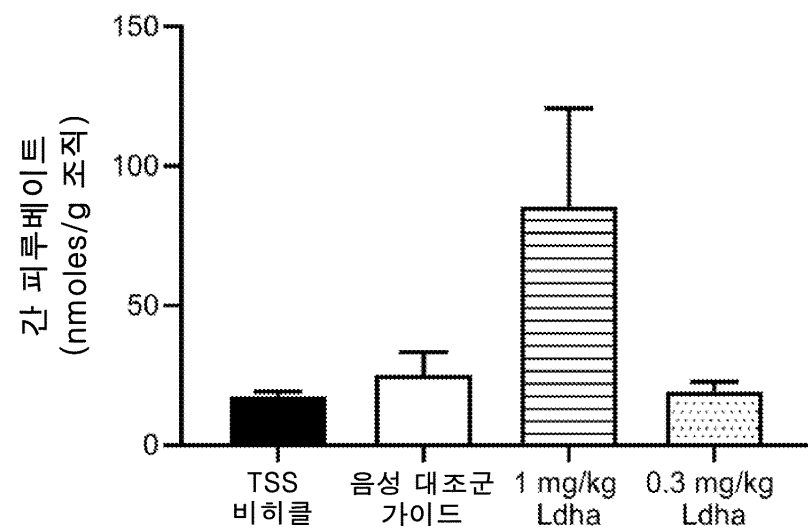
도면15a



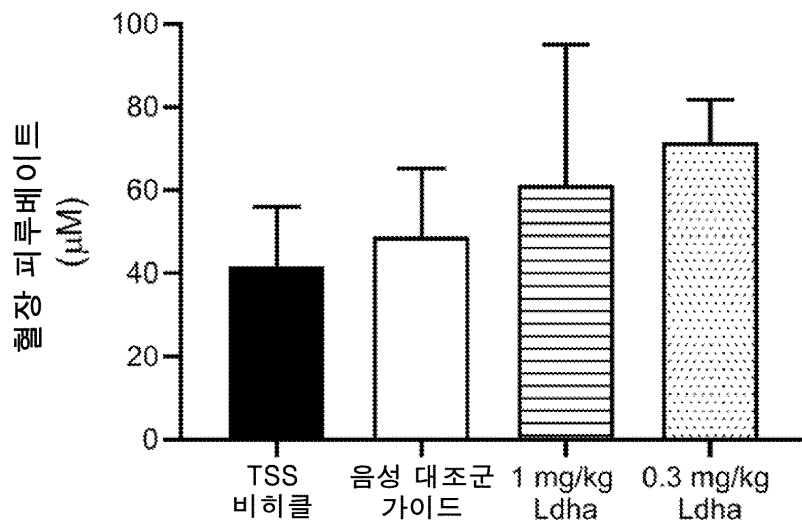
도면15b



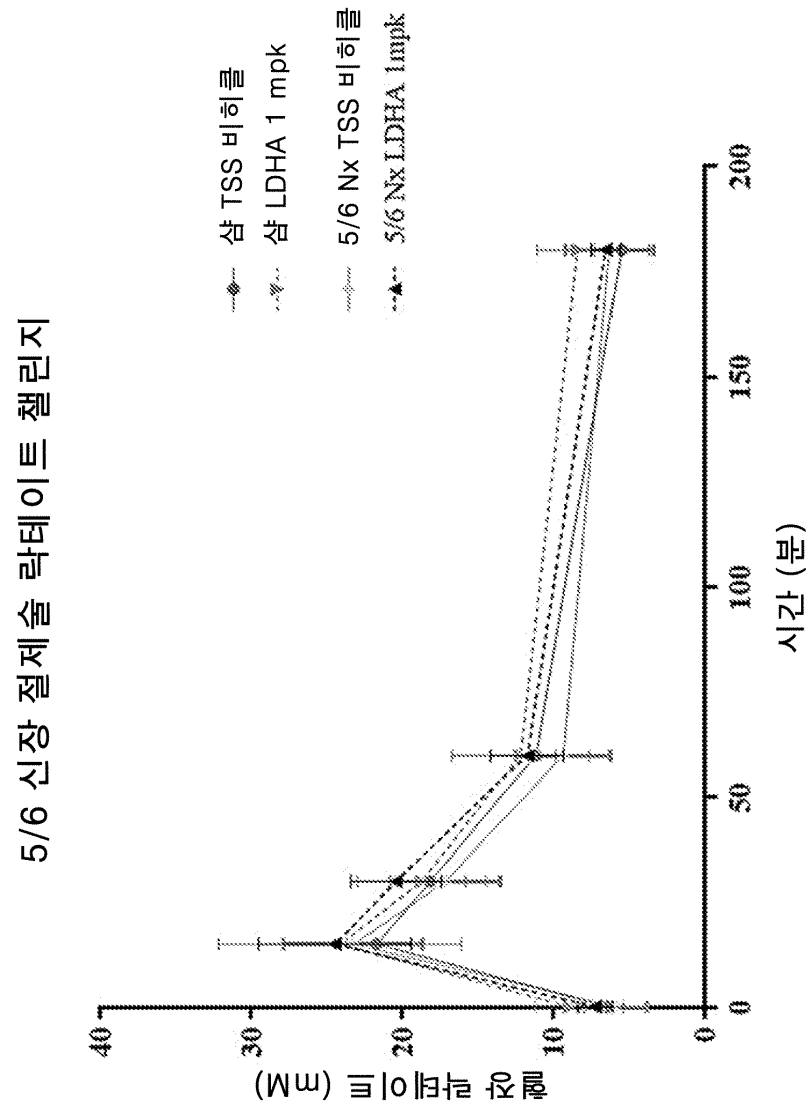
도면16a



도면16b



도면17



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR LACTATE DEHYDROGENASE (LDHA) GENE  
EDITING

<130> 01155-0025-00PCT

<150> US 62/738,956

<151> 2018-09-28

<150> US 62/834,334

<151> 2019-04-15

<150> US 62/841,740

<151> 2019-05-01

<160> 2082

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1

acauagaccu accuuaauca 20

<210> 2

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

aaauaacuua ugcuuaccac 20

<210> 3

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

augcagucaa aagccucacc 20

<210> 4  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 4  
 ucagggucuu uacggaauaa 20

<210> 5  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 5  
 ccuaucauac agugcuuaug 20

<210> 6  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 6  
 ccgauuccgu uaccuaugg 20

<210> 7  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 7  
 uagaccuacc uaaaucaugg 20

<210> 8  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 8  
uacagagagu ccaauagccc 20  
<210> 9  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 9  
cuuuuagugc cuguauggag 20  
<210> 10  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 10  
cccgauuccg uuaccuaaug 20  
<210> 11  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 11  
ggcuggggca cgucagcaag 20  
<210> 12  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 12  
ccccauuagg uaacggauc 20  
<210> 13  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 13  
 aagcugguca uuauacggc 20

<210> 14  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 14  
 uacacuuugg gggauccaaa 20

<210> 15  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 15  
 auuugauguc uuuuaggacu 20

<210> 16  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 16  
 cuccaagcug gucauuauca 20

<210> 17  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 17  
 guccaauaug gcaacucuaa 20

<210> 18  
 <211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 18  
 ggcuacacau ccugggcuau 20  
 <210> 19  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 19  
 uaccuucuu aagauacuga 20  
  
 <210> 20  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 20  
 agcccgauuc cguuaccuaa 20  
 <210> 21  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 21  
 gccuuucucc cauuagguaa 20  
 <210> 22  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 22  
 uacgcuggac caaauaaga 20

<210> 23  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 23  
 uauuuuuuuu agugccugua 20  
 <210> 24  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 24  
 agcuggucau uaucacggcu 20  
 <210> 25  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 25  
 gcuggucauu aucacggcug 20  
  
 <210> 26  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 26  
 gcuggggcac gucagcaaga 20  
 <210> 27  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 27

cuuuaucaagu ccuuaaaucu 20  
 <210> 28  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 28  
 gcccgauucc guuaccuaau 20  
  
 <210> 29  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 29  
 uuucaucuuc agggucuuua 20  
 <210> 30  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 30  
 acaacuguaa ucuuauucug 20  
 <210> 31  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 31  
 cauaaagaua cugauggcac 20  
  
 <210> 32  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 32  
 uuuagggacu gauaaagaua 20  
 <210> 33  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 33  
 cugauaaaga uaaggaacag 20  
 <210> 34  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 34  
 uuaccuaaug ggggaaagc 20  
  
 <210> 35  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 35  
 uggaguggaa ugaauugc 20  
 <210> 36  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 36  
 ucuuuauacag ucccuuaauc 20  
 <210> 37  
 <211> 20  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 37  
 uccguuaccu aaugggggaa 20

<210> 38  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 38  
 uaucugcacu cuucucaaa 20

<210> 39  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 39  
 uaccuaaugg gggaaaggcu 20

<210> 40  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 40  
 agccgugaua augaccagcu 20

<210> 41  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 41  
 ccccauuag guaacggaau 20

<210> 42

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 42  
 uuuaaaauug cagcuccuuu 20  
 <210> 43  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 43  
 gcugauuuau aaucuucuaa 20  
  
 <210> 44  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 44  
 acauucauuc cacuccauac 20  
 <210> 45  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 45  
 ccuaaaucau gguggaaacu 20  
 <210> 46  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 46

accuuaauca uggugaaac 20

<210> 47  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 47

ccuuugccag agacaaucuu 20

<210> 48  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 48

gaaggugacu cugacuucug 20

<210> 49  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 49

uauuggaagc gguugcaauc 20

<210> 50  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 50

aagucagagu caccuucaca 20

<210> 51  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 51  
 gacucugacu ucugaggaag 20  
 <210> 52  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 52  
 ugcaaccgcu uccaauaaca 20  
  
 <210> 53  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 53  
 uuuuuucucc uuuuucuag 20  
 <210> 54  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 54  
 uuuuuucau uucaucuca 20  
 <210> 55  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 55  
 accaaaguag ucacuguuca 20  
  
 <210> 56  
 <211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 56  
 acgcaguuaa aaggcucacc 20  
 <210> 57  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 57  
 uugcuuauug uuucaaaacc 20  
 <210> 58  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 58  
 uucccccuau agauuccuuc 20  
  
 <210> 59  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 59  
 ucgagcuuug uggcaguuag 20  
 <210> 60  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 60  
 uugggguuuaa uaaaccgcga 20  
 <210> 61

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 61  
 ugaaggccca uaccuuagcg 20

<210> 62  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 62  
 cgguuuauua accccaagug 20

<210> 63  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 63  
 cccauaccuu agcguggaaa 20

<210> 64  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 64  
 ggcuuuucug cacguaccuc 20

<210> 65  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 65

gaaaaggaau aucgacguuu 20  
 <210> 66  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 66  
 accgcgaugg gugagcccuc 20  
 <210> 67  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 67  
 gcgguuuuuu aacccaagu 20  
 <210> 68  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 68  
 accgcacgcu ucagugccuu 20  
 <210> 69  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 69  
 ggaaaaggaa uaucgacguu 20  
 <210> 70  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 70	
guguaaguau agccuccuga	20
<210> 71	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 71	
gauauuccuu uuccacgcu	20
<210> 72	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 72	
gcgaugggug agcccucagg	20
<210> 73	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 73	
ggaaaggcca gccccacuug	20
<210> 74	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 74	
caccgcacgc uucagugccu	20
<210> 75	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 75  
 ugccacaaag cucgagccca 20  
 <210> 76  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 76  
 gguguaagua uagccuccug 20  
  
 <210> 77  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 77  
 uccugagggc ucacccaucg 20  
 <210> 78  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 78  
 aggaaaggcc agccccacuu 20  
 <210> 79  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 79  
 uuauaacc caaguggggc 20  
  
 <210> 80

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 80  
 gaggaaaggc cagccccacu 20  
 <210> 81  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 81  
 gcucaaagug aucuugucug 20  
 <210> 82  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 82  
 ccuggcugug uccuugcugu 20  
  
 <210> 83  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 83  
 cgcgguuuau uaacccaag 20  
 <210> 84  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 84  
 uggguuuau aaaccgcgau 20

<210> 85  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 85  
 cacgugagcc augcacugca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 86  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 86  
 guucacgcgc ugagcuguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 87  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 87  
 gggggcccgu cagcaagagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 88  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 88  
 guugcaaucu ggauucagcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 89

<211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 89  
 gucauggaag acaaacucaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 90  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 90  
 acugggcacu gacgcagaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 91  
 <400> 91  
 000  
 <210> 92  
 <400> 92  
 000  
 <210> 93  
 <400> 93  
 000  
 <210> 94  
 <400> 94  
 000  
 <210> 95  
 <400> 95  
 000  
 <210> 96  
 <400> 96  
 000

<210> 97  
 <400> 97  
 000  
 <210> 98  
 <400> 98  
 000  
 <210> 99  
 <400> 99  
 000  
 <210> 100  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 100  
 uuucccaaaa accguguuau 20  
 <210> 101  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 101  
 gaaagagguu cacaagcagg 20  
 <210> 102  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 102  
 guggaaagag guucacaagc 20  
 <210> 103  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 103  
 gagaugaugg aucuccaaca 20  
 <210> 104  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 104  
 uaagaaaag gcugccaugu 20  
 <210> 105  
 <211> 20  
 <212> RNA  
  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 105  
 uguaacugca aacuccaagc 20  
 <210> 106  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 106  
 cuccaauaa cacgguuuu 20  
 <210> 107  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 107  
 aaaaaccgug uuauuggaag 20  
 <210> 108  
  
 <211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 108  
 guucacccau uaagcuguca 20  
 <210> 109  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 109  
 uucacccauu aagcugucau 20  
 <210> 110  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 110  
 acccauuag cugucauggg 20  
  
 <210> 111  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 111  
 uggaaucucc auguucccca 20  
 <210> 112  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 112  
 agaguuaau gaagaaucuu 20  
 <210> 113

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 113  
 gcugauucau aaucucuaa 20

<210> 114  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 114  
 caaaaugaag ggagagauga 20

<210> 115  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 115  
 ucuuuggugu ucuaagaaa 20

<210> 116  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 116  
 caauaagcaa cuugcaguuc 20

<210> 117  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 117

acaauaagca acuugcaguu	20
<210> 118	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 118	
gcuuauuguu ucaaauccag	20
<210> 119	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 119	
acuuccaaua acacgguuuu	20
<210> 120	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 120	
cccauuaagc ugucaugggu	20
<210> 121	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 121	
uccacuccau acaggcacac	20
<210> 122	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 122  
 aagacucugc acccagauuu 20

<210> 123  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 123  
 agacucugca cccagauuuu 20  
 <210> 124  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 124  
 ccaguuucca ccaugauuuu 20  
 <210> 125  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 125  
 accaugauua agggucucua 20

<210> 126  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 126  
 auagagacc uuaaucaugg 20  
 <210> 127  
 <211> 20  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 127  
 uccauagaga ccuuaauca 20  
 <210> 128  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 128  
 uaagggucuc uauggaauaa 20  
  
 <210> 129  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 129  
 agauaaggaa caguggaaag 20  
 <210> 130  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 130  
 cagaauaaga uuacaguugu 20  
 <210> 131  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 131  
 agaauaagau uacaguugu 20  
  
 <210> 132

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 132  
 aacaacugua aucuuauucu 20  
 <210> 133  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 133  
 gaauaagauu acaguuguug 20  
 <210> 134  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 134  
 caacaacugu aaucuuauuc 20  
  
 <210> 135  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 135  
 aagauuacag uuguugggu 20  
 <210> 136  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 136  
 guuguugggg uuggucugu 20

<210> 137  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 137  
 ugccaucagu aucuuaauga 20

<210> 138  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 138  
 guccuucuu aagauacuga 20

<210> 139  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 139  
 caguaucuua augaaggacu 20

<210> 140  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 140  
 ugucaucgaa gacaaaauuga 20

<210> 141  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 141  
 gucaucgaag acaaaauugaa 20

<210> 142  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 142  
 agacaauuu ugguguucua 20

<210> 143  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 143  
 agaacaccaa agauugucuc 20

<210> 144  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 144  
 ggcuggggca cguaacaag 20

<210> 145  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 145  
 gcuggggcac gucaacaaga 20

<210> 146  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 146  
 gggagaaagc cgucuuaau 20

<210> 147  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 147  
 uaaagauguu cacguuacgc 20

<210> 148  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 148  
 gggcuguauu uuacaacau 20

<210> 149  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 149  
 uacguggcuu ggaagauaag 20

<210> 150  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 150  
 acuaucuuc caagccacgu 20

<210> 151  
 <211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 151  
 ugcaaccacu uccaauaaca 20  
 <210> 152  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 152  
 agccagauuc cguuaccuga 20  
  
 <210> 153  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 153  
 gccagauucc guuaccugau 20  
 <210> 154  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 154  
 ccagauuccg uuaccugaug 20  
 <210> 155  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 155  
 ccccaucagg uaacggauc 20

<210> 156  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 156  
 cccaccaug acagcuuau 20  
 <210> 157  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 157  
 acccaccau gacagcuuaa 20  
 <210> 158  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 158  
 agcugucaug ggugguccu 20  
  
 <210> 159  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 159  
 gcugucaugg gugguccuu 20  
 <210> 160  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 160

cugucauggg uggguccuug 20

<210> 161

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 161

gggugggucc uggggaaca 20

<210> 162

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 162

gagauccag ugugccugua 20

<210> 163

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 163

uccaguguc cuguauaggag 20

<210> 164

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 164

aucuggguc agagucuca 20

<210> 165

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 165  
 aaucugggug cagagucuuc 20  
 <210> 166  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 166  
 uaugagguga ucaaacucaa 20  
 <210> 167  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 167  
 uggacucucu guagcagauu 20  
  
 <210> 168  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 168  
 cccaguuucc accaugauua 20  
 <210> 169  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 169  
 uggguuggu gcuguuggca 20  
 <210> 170  
 <211> 20  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 170  
 gaacaccaaa gauugucucu 20

<210> 171  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 171  
 cagauuccgu uaccugaugg 20

<210> 172  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 172  
 uuaccugaug ggggaaagac 20

<210> 173  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 173  
 guuuuuuuuu caucagguaa 20

<210> 174  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 174  
 uaccugaugg gggaaagacu 20

<210> 175

<211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 175  
 cucccagucu ucccccauc 20  
 <210> 176  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 176  
 aacucaaagg cuacacauc 20  
  
 <210> 177  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 177  
 acucaaagge uacacauccu 20  
 <210> 178  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 178  
 ggcucacau ccuggccau 20  
 <210> 179  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 179

uacagagagu ccaauggcc 20

<210> 180  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 180  
 aucugcuaca gagaguccaa 20

<210> 181  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 181  
 ccuuaauca ugguggaaac 20

<210> 182  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 182  
 ccuugcauuu ugggacagaa 20

<210> 183  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 183  
 ccauucuguc ccaaaugca 20

<210> 184  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 184  
 aguggauauc uugaccuacg 20  
 <210> 185  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 185  
 auaucuugac cuacguggcu 20  
  
 <210> 186  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 186  
 uauuggaagu gguugcaauc 20  
 <210> 187  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 187  
 ucuuucccag agacaauuu 20  
 <210> 188  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 188  
 ggugguugag agugcuuaug 20  
  
 <210> 189  
 <211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 189  
 ccucaguguu ccuugcauuu 20  
 <210> 190  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 190  
 cucaguguuc cuugcauuu 20  
 <210> 191  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 191  
 ccaaaaugca aggaacacug 20  
  
 <210> 192  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 192  
 acguagguca agauauccac 20  
 <210> 193  
 <400> 193  
 000  
 <210> 194  
 <400> 194  
 000  
 <210> 195  
 <400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 200

guuuuagagc uaugcuguuu ug 22

<210> 201

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 201

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 202

<211> 68

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 202

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uggcaccga 60  
 gucggugc 68  
  
 <210> 203  
 <211> 76  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 203  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugc 76  
  
 <210> 204  
 <400> 204  
 000  
 <210> 205  
 <400> 205  
 000  
 <210> 206  
 <400> 206  
 000  
 <210> 207  
 <400> 207  
 000  
 <210> 208  
 <400> 208  
 000  
 <210> 209  
 <400> 209  
 000  
 <210> 210  
 <400> 210  
 000  
 <210> 211  
 <400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215

000

<210> 216

<400> 216

000

<210> 217

<400> 217

000

<210> 218

<400> 218

000

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223  
<400> 223  
000  
<210> 224  
<400> 224  
000  
<210> 225  
<400> 225  
000  
<210> 226  
<400> 226  
000  
<210> 227  
<400> 227  
000  
<  
210> 228  
<400> 228  
000  
<210> 229  
<400> 229  
000  
<210> 230  
<400> 230  
000  
<210> 231  
<400> 231  
000  
<210> 232  
<400> 232  
000  
<210> 233  
<400> 233  
000  
<210> 234

<400> 234  
000  
<210> 235  
<400> 235  
000  
<210> 236  
<400> 236  
000  
<210> 237  
<400> 237  
000  
<210> 238  
<400> 238  
000  
<210> 239  
<400> 239  
000  
<210> 240  
<400> 240  
000  
<210> 241  
<400> 241  
000  
<210> 242  
<400> 242  
000  
<210> 243  
<400> 243  
000  
<210  
> 244  
<400> 244  
000  
<210> 245  
<400> 245

000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<400> 250

000

<210> 251

<400> 251

000

<210> 252

<400> 252

000

<210> 253

<400> 253

000

<210> 254

<400> 254

000

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<400> 259

000

<210>

260

<400> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269  
<400> 269  
000  
<210> 270  
<400> 270  
000  
<210> 271  
<400> 271  
000  
<210> 272  
<400> 272  
000  
<210> 273  
<400> 273  
000  
<210> 274  
<400> 274  
000  
<210> 275  
<400> 275  
000  
<210> 276  
  
<400> 276  
000  
<210> 277  
<400> 277  
000  
<210> 278  
<400> 278  
000  
<210> 279  
<400> 279  
000  
<210> 280

<400> 280  
000  
<210> 281  
<400> 281  
000  
<210> 282  
<400> 282  
000  
<210> 283  
<400> 283  
000  
<210> 284  
<400> 284  
000  
<210> 285  
<400> 285  
000  
<210> 286  
<400> 286  
000  
<210> 287  
<400> 287  
000  
<210> 288  
<400> 288  
000  
<210> 289  
<400> 289  
000  
<210> 290  
<400> 290  
000  
<210> 291  
<400> 291  
000  
<210> 292

<

400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(20)

<223> n is a, c, g, or u

<400> 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc

60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu

100

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312  
<400> 312  
000  
<210> 313  
<400> 313  
000  
<210> 314  
<400> 314  
000  
<210> 315  
<400> 315  
000  
<210> 316  
<400> 316  
000  
<  
> 210> 317  
<400> 317  
000  
<210> 318  
<400> 318  
000  
<210> 319  
<400> 319  
000  
<210> 320  
<400> 320  
000  
<210> 321  
<400> 321  
000  
<210> 322  
<400> 322  
000  
<210> 323

<400> 323  
000  
<210> 324  
<400> 324  
000  
<210> 325  
<400> 325  
000  
<210> 326  
<400> 326  
000  
<210> 327  
<400> 327  
000  
<210> 328  
<400> 328  
000  
<210> 329  
<400> 329  
000  
<210> 330  
<400> 330  
000  
<210> 331  
<400> 331  
000  
<210> 332  
<400> 332  
000  
<210  
> 333  
<400> 333  
000  
<210> 334  
<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210>

349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358  
<400> 358  
000  
<210> 359  
<400> 359  
000  
<210> 360  
<400> 360  
000  
<210> 361  
<400> 361  
000  
<210> 362  
<400> 362  
000  
<210> 363  
<400> 363  
000  
<210> 364  
<400> 364  
000  
<210> 365  
  
<400> 365  
000  
<210> 366  
<400> 366  
000  
<210> 367  
<400> 367  
000  
<210> 368  
<400> 368  
000  
<210> 369

<400> 369  
000  
<210> 370  
<400> 370  
000  
<210> 371  
<400> 371  
000  
<210> 372  
<400> 372  
000  
<210> 373  
<400> 373  
000  
<210> 374  
<400> 374  
000  
<210> 375  
<400> 375  
000  
<210> 376  
<400> 376  
000  
<210> 377  
<400> 377  
000  
<210> 378  
<400> 378  
000  
<210> 379  
<400> 379  
000  
<210> 380  
<400> 380  
000  
<210> 381

<

400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000  
 <210> 393  
 <400> 393  
 000  
 <210> 394  
 <400> 394  
 000  
 <210> 395  
 <400> 395  
 000  
 <210> 396  
 <400> 396  
 000  
 <210> 397  
 <400>  
 > 397  
 000  
 <210> 398  
 <400> 398  
 000  
 <210> 399  
 <400> 399  
 000  
 <210> 400  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 400  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 401  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 401  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 402  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 402  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 403  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 403  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 404  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 404  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 405  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 405  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 406  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 406  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 407  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 407  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 408  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 408  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 409  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 409

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 410

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 410

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 411

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 411

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 412

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 412

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 413

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 413

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 414  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 414  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 415  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 415  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 416  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 416  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 417  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 417

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 418  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 418  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 419  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 419  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 420  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 420  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 421  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 421

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 422  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 422  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 423  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 423  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 424  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 424  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 425  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 425

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 426  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 426  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 427  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 427  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 428  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 428  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 429  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 429

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 430  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 430  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 431  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 431  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 432  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 432  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 433  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 433

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 434  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 434  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 435  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 435  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 436  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 436  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 437  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 437

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 438  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 438  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 439  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 439  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 440  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 440  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 441  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 441

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 442  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 442  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 443  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 443  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 444  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 444  
  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60  
 ggcaccgagu cggugcuuuu 80  
 <210> 445  
 <211> 80  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 445

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 446

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 446

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 447

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 447

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 448

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(20)

<223> n is a, c, g, or u

<400> 448

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 20

<210> 449

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(20)  
 <223> n is a, c, g, or u  
 <400> 449  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 20  
  
 <210> 450  
 <211> 68  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 450  
 guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uggcaccga 60  
 gucggugc 68  
 <210> 451  
 <400> 451  
 000  
 <210> 452  
 <400> 452  
 000  
 <210> 453  
 <400> 453  
 000  
 <210> 454  
 <400> 454  
 000  
 <210> 455  
 <400> 455  
 000  
 <210> 456  
 <400> 456  
 000  
 <210> 457  
 <400> 457  
 000

<210> 458  
<400> 458  
000  
  
<210> 459  
<400> 459  
000  
  
<210> 460  
<400> 460  
000  
  
<210> 461  
<400> 461  
000  
  
<210> 462  
<400> 462  
000  
  
<210> 463  
<400> 463  
000  
  
<210> 464  
<400> 464  
000  
  
<210> 465  
<400> 465  
000  
  
<210> 466  
<400> 466  
000  
  
<210> 467  
<400> 467  
000  
  
<210> 468  
<400> 468  
000  
  
<210> 469

<400> 469  
000  
<210> 470  
<400> 470  
000  
<210> 471  
<400> 471  
000  
<210> 472  
<400> 472  
000  
<210> 473  
<400> 473  
000  
<210> 474  
<400> 474  
000  
<  
210> 475  
<400> 475  
000  
<210> 476  
<400> 476  
000  
<210> 477  
<400> 477  
000  
<210> 478  
<400> 478  
000  
<210> 479  
<400> 479  
000  
<210> 480  
<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210

> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<211> 4411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 501

gggtcccga gtcggcgtcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt

60

attcggatcc gccacatgg acaagaagta cagcatcgga ctggacatcg gaacaaacag 120  
  
 cgtcggatgg gcagtcatca cagacgaata caaggtcccg agcaagaagt tcaaggtcct 180  
 gggaaacaca gacagacaca gcatcaagaa gaacctgatac ggagcactgc tgttcgacag 240  
 cggagaaaca gcagaagcaa caagactgaa gagaacagca agaagaagat acacaagaag 300  
 aaagaacaga atctgctacc tgcaggaaat cttcagcaac gaaatggcaa aggtcgacga 360  
 cagcttcttc cacagactgg aagaaagctt cctggtcgaa gaagacaaga agcacgaaag 420  
 acaccgatc ttcgaaaca tcgtcgacga agtcgcatac cacgaaaagt acccgacaat 480  
 ctaccacctg agaaagaagc tggtcgacag cacagacaag gcagacctga gactgatcta 540  
  
 cctggcactg gcacacatga tcaagttcag aggacacttc ctgatcgaag gagacctgaa 600  
 cccggacaac agcgacgtcg acaagctgtt catccagctg gtccagacat acaaccagct 660  
 gttcgaagaa aaccgatca acgcaagcgg agtcgacgca aaggcaatcc tgagcgaag 720  
 actgagcaag agcagaagac tggaaaacct gatcgacag ctgccgggag aaaagaagaa 780  
 cggactgttc gaaacctga tcgactgag cctgggactg acaccgaact tcaagagcaa 840  
 cttcgacctg gcagaagacg caaagctgca gctgagcaag gacacatacg acgacgacct 900  
 ggacaacctg ctggcacaga tcggagacca gtacgcagac ctgttcctgg cagcaaagaa 960  
  
 cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa tcacaaaggc 1020  
 accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc tgacactgct 1080  
 gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaatcttct tcgaccagag 1140  
 caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat tctacaagtt 1200  
 catcaagccg atcctggaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctggtca agctgaacag 1260  
 agaagacctg ctgagaaagc agagaacatt cgacaacgga agcatcccgc accagatcca 1320  
 cctgggagaa ctgcacgcaa tctgagaag acaggaagac ttctaccctg tectgaagga 1380  
  
 caacagagaa aagatcgaag agatcctgac attcagaatc ccgtactacg tcggaccgct 1440  
 ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa caatcacacc 1500  
 gtggaacttc gaagaagtcg tcgacaaggg agcaagcga cagagcttca tcgaaagaat 1560  
 gacaaacttc gacaagaacc tgccgaacga aaaggtcctg ccgaagcaca gcctgctgta 1620  
 cgaatacttc acagtctaca acgaactgac aaaggtcaag tacgtcacag aaggaatgag 1680  
 aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc tgttcaagac 1740  
 aaacagaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga tcgaatgctt 1800

cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcgaaga cagattcaac gcaagcctgg gaacatacca 1860  
cgacctgctg aagatcatca aggacaagga cttcctggac aacgaagaaa acgaagacat 1920  
cctggaagac atcgtcctga cactgacact gttcgaagac agagaaatga tcgaagaaag 1980  
actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggtcatg aagcagctga agagaagaag 2040  
atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag acaagcagag 2100  
cggaaagaca atcctggact tcctgaagag cgacggattc gcaaacagaa acttcatgca 2160  
gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac aggtcagcgg 2220

acagggagac agcctgcacg aacacatcgc aaacctggca ggaagcccgg caatcaagaa 2280  
gggaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggtc aaggtcatgg gaagacacaa 2340  
gccggaaaac atcgtcatcg aaatggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa 2400  
gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg gaagccagat 2460  
cctgaaggaa cacccggtcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt acctgiacta 2520  
cctgcagaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca gactgagcga 2580  
ctacgacgtc gaccacatcg tcccgcagag cttcctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640

ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga gcgaagaagt 2700  
cgtcaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga tcacacagag 2760  
aaagttcgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg acaaggcagg 2820  
attcatcaag agacagctgg tcgaacaag acagatcaca aagcacgtcg cacagatcct 2880  
ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag aagtcaaggt 2940  
catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cttcagaaag gacttccagt tctacaaggt 3000  
cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag tcgtcggaa 3060

agcactgate aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag actacaaggt 3120  
ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcggaaagg caacagcaaa 3180  
gtacttttc tacagcaaca tcatgaactt cttcaagaca gaaatcacac tggcaaacgg 3240  
agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa tcgtctggga 3300  
caaggaaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtcctgagc atgccgcagg tcaacatcgt 3360  
caagaagaca gaagtccaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc cgaagagaaa 3420  
cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacccg aagaagtac gaggattcga 3480

cagcccgaca gtcgcataca gcgtcctggt cgtcgcaaag gtcgaaaagg gaaagagcaa 3540  
gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacaatc atggaagaa gcagcttcga 3600  
aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtcaaga aggacctgat 3660

catcaagctg ccgaagtaca gcctgttcga actggaaaac ggaagaaaga gaatgctggc 3720  
aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt acgtcaactt 3780  
cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaaggggaagc ccggaagaca acgaacagaa 3840  
gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac agatcagcga 3900

attcagcaag agagtcatcc tggcagacgc aaacctggac aaggtcctga gcgcatacaa 3960  
caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc tgttcacact 4020  
gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg acagaaagag 4080  
atacacaagc acaaaggaag tcttggacgc aacctgatc caccagagca tcacaggact 4140  
gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa gcccgaagaa 4200  
gaagagaaag gtctagctag ccatcacatt taaaagcadc tcagcctacc atgagaataa 4260  
gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tctttttcgt tgggtgtaag 4320

ccaacacctt gtctaaaaaa cataaatttc tttaatcatt ttgcctcttt tctctgtgct 4380  
tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4411

<210> 502  
<211> 4107  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 502

auggacaaga aguacagcau cggacuggac aucggaacaa acagcgucgg augggcaguc 60  
aucacagacg auuacaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga 120  
cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguuuc acagcggaga aacagcagaa 180  
gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacacaa gaagaaagaa cagaaucugc 240

uaccugcagg aaaucuucag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga 300  
cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacacce gaucuucgga 360  
aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccga caaucuacca ccugagaaag 420  
aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac 480  
augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccggga caacagcgac 540  
gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg 600  
aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga 660

agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaacggacu guucggaaac 720

cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuucaaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaagc acuggucaga	1020
cagcagcugc cggaaaagua caaggaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauuuaca aguucauca gccgauccug	1140
gaaaagaugg acggaacaga agaaucgucg gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaaucgcac	1260
gcaauccuga gaagacagga agacuucua cccuuccuga aggacaacag gaaaagauc	1320
gaaaagaucg ugacauucag aaucccguac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
agauucgcau ggaugacaag aaagagcga gaaacaauca caccugggaa cuucgaagaa	1440
gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaaugacaaa cuucgacaag	1500
aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
agcggagaac agaagaagc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
gucaagcagc ugaaggaaga cuacuuaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
agcggagucg aagacagau caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc cggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
aucgucccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580

gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
acaaaggcag agagaggagg acugagcгаа cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
cuggucgaaa caagacagau cacaaagcac gucgcacaga uccuggacag cagaauaac	2820
acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca aggucaagaga aaucaacaac	2940
uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
uacccgaagc uggaaagcga auucgucuac ggagacuaca agguacuaga cgucagaaag	3060
augaucgcaa agagcgaaca ggaaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
aacaucauga acuucuuaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
uacagcgucc uggucgucg aaaggucgaa aagggaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
aaggaacugc ugggaaucac aaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
uuccuggaag caaagggaau caaggaaguc aagaaggacc ugaucauaa gcugccgaag	3600
uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaaugc uggcaagcgc aggagaacug	3660
cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
cacuacgaaa agcugaaggg aagcccgga gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
cagcacaagc acuaccugga cgaaaucauc gaacagauca gcgaaucag caagagaguc	3840
auccuggcag acgcaaaccu ggacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
ccgaucagag aacaggcaga aaacaucauc caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag	4020
gaaguccugg acgcaacacu gauccaccag agcaucacag gacuguacga aacaagaau	4080
gaccugagcc agcugggagg agacuag	4107
<210> 503	
<211> 4101	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 503

gacaagaagu acagcaucgg acuggacauc ggaacaaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
acagacgaau acaaggucc gagcaagaag uucaaggucc uggaacac agacagacac	120
agcaucaaga agaaccugau cggagcacug cuguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240
cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucu ccacagacug	300
gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
aucgucgacg aaugcgcau ccacgaaaag uacccgaca ucuaccacu gagaaagaag	420
cuggucgaca gcacagaca ggacagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
aucaaguca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccgaca cagcgacguc	540
gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaaccgauc	600
aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gacgagaaga	660
cuggaaaacc ugaucgaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaaccug	720
aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcauccug	900
cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucaaaagg caccgucgag cgcaagcaug	960
aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
cagcugccgg aaaaguaca ggaaaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucaucaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagauc accugggaga acugcacgca	1260
auccugagaa gacaggaaga cuucuaccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
aagauccuga cauucagaau ccgcuacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaacuu cgacaagaac	1500
cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaaucuu cacagucuc	1560
aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccgc auuccugagc	1620
ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
ggagucgaag acagauuca cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
cuguucgacg acaaggucou gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
cugagcagaa agcugaucaa cggaaucaga gacaagcaga gcggaagac aauccuggac	2040
uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
gaacacaucg caaacuccggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaaucuu gcagacaguc	2220
aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaauug	2340
aagagaauug aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacauc	2520
gucccgacaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
gucgaaacaa gacagaucaac aaagcagcuc gcacagauc uggacagcag aaugaacaca	2820
aaguacgacg aaaaacgaca gcugaucaga gaagucagag ucaucacacu gaagagcaag	2880
cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
caccacgac acgacgcau ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
ccgaagcugg aaagcgaauu cgucucgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucu cuacagcaac	3120
aucaugaacu ucucaagac agaaaucaca cuggcaaacg gagaaaucag aaagagaccg	3180
cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
acagucagaa agguccugag caugccgacg gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
agaaagaagg acugggacc gaagaaguac ggaggauucg acagcccagc agucgcauac	3420
agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
gaacugcugg gaaucauau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaacc gaucgacuuc	3540

cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac 3600

agccguuucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaugcugg caagcgcagg agaacugcag 3660

aagggaaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac 3720

uacgaaaagc ugaaggggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag 3780

cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc 3840

cuggcagacg caaaccugga caagguccug agcgcgauaca acaagcacag agacaagccg 3900

aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg 3960

gcagcauua aguacuucga cacaacaauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa 4020

guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac 4080

cugagccagc ugggaggaga c 4101

<210> 504

<211> 4179

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 504

auggacaaga aguacagcau cggacuggac aucggaacaa acagcgcugg augggcaguc 60

aucacagacg aaucacaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga 120

cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa 180

gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacacaa gaagaaagaa cagaaucugc 240

uaccugcagg aaaucuucag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga 300

cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacacc gaucuucgga 360

aacaucgucg acgaagucg auaccacgaa aaguaccga caaucuacca ccugagaaag 420

aagcuggucg acagcacaga caagcagac cugagacuga ucuaccugc acuggcacac 480

augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccgga caacagcgac 540

gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acaucaacc agcuguucga agaaaaccg 600

aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagacgaga 660

agacuggaaa accugaucg acagcugccg ggagaaaaga agaaccgacu guucggaaac 720

cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuucaaga gcaacuucga ccuggcagaa 780

gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca 840

cagaucggag accaguacg agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc 900

cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
cagcagcugc cggaaaagua caaggaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauca gccgauccug	1140
gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc ccgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
gcaauccuga gaagacagga agacuucua cccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
gaaaagaucg ugacauucag aaucccguac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
agauucgcau ggaugacaag aaagagcga gaaacaauca caccugggaa cuucgaagaa	1440
gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaaugacaaa cuucgacaag	1500
aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
agcggagaac agaagaagc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucgaa aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
gacuuccuga agagcgcagg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaaggaau ccugcagaca	2220
gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga	2340
augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaaag cugaucacac agagaaguu cgacaaccug	2700

acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggaucau caagagacag 2760  
  
 cuggucgaaa caagacagau cacaaagcac gucgcacaga uccuggacag cagaaugaac 2820  
 acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc 2880  
 aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca aggucaagaga aaucacaac 2940  
 uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag 3000  
 uacccgaagc uggaaaagcga auucgucuac ggagacuaca agguacuacga cgucagaaag 3060  
 augaucgcaa agagcgaaca ggaaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc 3120  
 aacaucauga acuuucucaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga 3180  
  
 ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc 3240  
 gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg caggucaaca ucgucaagaa gacagaaguc 3300  
 cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc 3360  
 gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca 3420  
 uacagcgucc uggucgucgc aaaggucgaa aagggaagaa gcaagaagcu gaagagcguc 3480  
 aaggaacugc ugggaauac aaaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac 3540  
 uuccuggaag caaagggaua caaggaaguc aagaaggacc ugaucauca gcuccgaag 3600  
  
 uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaauvc uggcaagcgc aggagaacug 3660  
 cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuuccgua ccuggcaagc 3720  
 cacuacgaaa agcugaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa 3780  
 cagcacaagc acuaccugga cgaaaucauc gaacagauca gcgaaucag caagagaguc 3840  
 auccuggcag acgcaaaccu ggacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag 3900  
 ccgaucagag aacagcgaga aaacaucauc caccuguuca cacugacaaa ccugggagca 3960  
 ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag 4020  
  
 gaaguccugg acgcaacacu gauccaccag agcaucacag gacuguacga aacaagauc 4080  
 gaccugagcc agcugggagg agacggaagc ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac 4140  
 ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac agcggauag 4179  
  
 <210> 505  
 <211> 4173  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 505

gacaagaagu acagcaucgg acuggacauc ggaacaaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
acagacgaau acaagguccc gagcaagaag uucaaggucc ugaggaaacac agacagacac	120
agcaucaaga agaaccugau cggagcacug cuguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240
cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
aucgucgacg aagucgcaua ccacgaaaag uacccgacaa ucuaccaccu gagaaagaag	420
cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
aucaaguua gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccgacaa cagcgacguc	540
gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaaccgauc	600
aacgcaagcg gagucgacgc aaagcgauc cugagcgcga gacugagcaa ggcagaaga	660
cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaaccug	720
aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgaauccug	900
cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
cagcugccgg aaaaguacaa ggaaaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucuacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaaucuu cacagucuc	1560
aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
ggagucgaag acagauuca cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
cuguucgacg acaaggucou gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
cugagcagaa agcugaucaa cggaauacaga gacaagcaga gcggaagac aauccuggac	2040
uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacuucaugc agcugauca cgacgacagc	2100
cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
gaacacaucg caaacuccggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaaucuu gcagacaguc	2220
aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaauug	2340
aagagaauug aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacauc	2520
gucccgcaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
aagaacagag gaaagagcga caacgucuccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagauc uggacagcag aaugaacaca	2820
aaguacgacg aaaaacgaca gcugaucaga gaagucagag ucaucacacu gaagagcaag	2880
cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuaaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
caccacgac acgacgcauu ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
ccgaagcugg aaagcgaauu cgucucgga gacuacaagg ucucgacgu cagaaagaug	3060
aucgcaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucuu cuacagcaac	3120
aucaugaacu ucuucaagac agaaucaca cuggcaaacg gagaaucag aaagagaccg	3180
cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaaggaag agacuucgca	3240
acagucagaa agguccugag caugccgag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgaca gcugaucgca	3360
agaaagaagg acugggacc gaagaaguac ggaggauucg acagcccagc agucgcauac	3420
agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
gaacugcugg gaaucaauu cauggaaaga agcagcuucg aaaagaacc gaucgacuuc	3540

cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac 3600  
 agccuguucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaugcugg caagcgagg agaacugcag 3660  
 aagggaaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac 3720  
 uacgaaaagc ugaaggggag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag 3780  
 cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc 3840  
 cuggcagacg caaaccugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg 3900  
 aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg 3960

gcagcauucg aguacuucga cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaggaa 4020  
 guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaucgac 4080  
 cugagccagc ugggaggaga cggaagcggg agcccgaaga agaagagaaa ggucgacgga 4140  
 agcccgaaga agaagagaaa ggucgacagc gga 4173

<210> 506

<211> 4405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 506

gggtcccga gtcggcgtcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60  
 attcggatcc atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaaca acagcgtcgg 120

atgggcagtc atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcttgggaaa 180  
 cacagacaga cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga 240  
 aacagcagaa gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacaca gaagaaagaa 300  
 cagaatctgc tacttgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggtcg acgacagctt 360  
 cttccacaga ctggaagaaa gcttctcgtt cgaagaagac aagaagcacg aaagacacc 420  
 gatcttcgga aacatcgtcg acgaagtcgc ataccacgaa aagtaccga caatctacca 480  
 cctgagaaag aagctggtcg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc 540

actggcacac atgatcaagt tcagaggaca cttctctgatc gaaggagacc tgaaccggga 600  
 caacagcagc gtcgacaagc tgttcatcca gctggtccag acatacaacc agctgttcga 660  
 agaaaaccg atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag 720  
 caagagcaga agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaaga agaacggact 780  
 gttcggaaac ctgatcgcac tgagcctggg actgacaccg aacttcaaga gcaacttcga 840  
 cctggcagaa gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa 900

cctgctggca cagatcggag accagtacgc agacctgttc ctggcagcaa agaacctgag 960

cgacgcaatc ctgctgagcg acatcctgag agtcaacaca gaaatcacia aggcaccgct 1020

gagcgcgaagc atgatcaaga gatacgacga acaccaccag gacctgacac tgctgaaggc 1080

actggtcaga cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc agagcaagaa 1140

cggatagcga ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa 1200

gccgatcctg gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga 1260

cctgctgaga aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc ccgcaccaga tccacctggg 1320

agaactgcac gcaatcctga gaagacagga agacttctac ccgttctga aggacaacag 1380

agaaaagatc gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtac tacgtcggac cgctggcaag 1440

aggaaacagc agattcgcac ggatgacaag aaagagcga gaaacaatca caccgtggaa 1500

cttcgaagaa gtctctgaca agggagcaag cgcacagagc ttcatcgaaa gaatgacaaa 1560

cttcgacaag aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata 1620

cttcacagtc tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc 1680

ggcattcctg agcggagaac agaagaagc aatcgctgac ctgctgttca agacaaacag 1740

aaaggtcaca gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgacag 1800

cgctcgaatc agcggagtgc aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct 1860

gtcgaagatc atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga 1920

agacatcgtc ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa 1980

gacatagcga cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac 2040

aggatgggga agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa 2100

gacaatcctg gacttctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat 2160

ccacgacgac agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcggacaggg 2220

agacagcctg cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaa 2280

cctgcagaca gtcaaggtcg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga 2340

aaacatcgtc atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag 2400

cagagaaaga atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa 2460

ggaacacccc gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca 2520

gaacggaaga gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga 2580

cgctgaccac atcgtcccgc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct 2640

gacaagaagc gacaagaaca gaggaagag cgacaacgtc cggagcgaag aagtcgtcaa 2700  
 gaagatgaag aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagt 2760  
 cgacaacctg acaaaggcag agagaggagg actgagcga ctggacaagg caggattcat 2820  
 caagagacag ctggtcgaaa caagacagat cacaaagcac gtcgcacaga tcctggacag 2880  
 cagaatgaac acaagtacg acgaaaacga caagctgatc agagaagtca aggtcatcac 2940  
 actgaagagc aagctggtca gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga 3000  
 aatcaacaac taccaccagc cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact 3060

gatcaagaag taccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga 3120  
 cgtcagaag atgatcgaa agagcgaaca ggaatcgga aaggcaacag caaagtactt 3180  
 cttctacagc aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc aactggcaa acggagaaat 3240  
 cagaaagaga ccgctgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg 3300  
 aagagacttc gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa 3360  
 gacagaagtc cagacaggag gattcagca gaaagcgc ctgccgaaga gaaacagcga 3420  
 caagctgatc gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc 3480

gacagtcgca tacagcgtcc tggctcgtcg aaagtcgaa aagggaaga gcaagaagct 3540  
 gaagagcgtc aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa 3600  
 cccgatcgac ttctggagc caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa 3660  
 gctgccgaag tacagcctgt tcgaaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc 3720  
 aggagaactg cagaagggaa acgaaactggc actgccgagc aagtacgtca acttctgtga 3780  
 cctggcaagc cactacgaaa agctgaaggg aagcccgaa gacaacgaac agaagcagct 3840  
 gttcgtcgaa cagcacaagc actacctgga cgaatcatc gaacagatca gcgaattcag 3900

caagagagtc atctggcag acgcaaact ggacaaggtc ctgagcgcac acaacaagca 3960  
 cagagacaag ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa 4020  
 cctgggagca ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac 4080  
 aagcacaag gaagtctgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga 4140  
 aacaagaatc gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag 4200  
 aaaggtctag ctagccatca catttaaaag catctcagcc taccatgaga ataagagaaa 4260  
 gaaaatgaag atcaatagct tattcatctc tttttcttt tcgttggtgt aaagccaaca 4320

ccctgtctaa aaaacataaa tttctttaat cattttgect cttttctctg tgcttcaatt 4380  
 aataaaaaat ggaagaacc tcgag 4405

<210> 507

<211> 4140

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 507

```

atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaaaca acagcgtcgg atgggcagtc      60
atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcctgggaaa cacagacaga      120
cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga aacagcagaa      180
gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacaca gaagaaagaa cagaatctgc      240

tacctgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggtcg acgacagctt cttccaccgg      300
ctggaagaaa gcttctctgt cgaagaagac aagaagcagc aaagacaccc gatcttcgga      360
aacatcgctg acgaagtcgc ataccacgaa aagtaccga caatctacca cctgagaaag      420
aagctggtcg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc actggcacac      480
atgatcaagt tcagaggaca cttctctgat gaaggagacc tgaaccgga caacagcgac      540
gtcgacaagc tgttcatcca gctggtccag acatacaacc agctgttcga agaaaacccg      600
atcaacgcaa gcggagtcca cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag caagagcaga      660

agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaacggact gttcggaaac      720
ctgatcgcac tgagcctggg actgacaccg aacttcaaga gcaacttga cctggcagaa      780
gagcгаааgc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggaca cctgctggca      840
cagatcggag accagtacgc agacctgttc ctggcagcaa agaacctgag cgacgcaatc      900
ctgctgagcg acatcctgag agtcaacaca gaaatcaca aggcaccgct gagcgcaagc      960
atgatcaaga gatagcagc acaccaccag gacctgacac tgctgaaggc actggtcaga     1020
cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc agagcaagaa cggatacgca     1080

ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa gccgatcctg     1140
gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagetga acagagaaga cctgctgaga     1200
aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc cgcaccaga tccacctggg agaactgcac     1260
gcaatcctga gaagacagga agacttctac cgttctctga aggacaacag agaaaagatc     1320
gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtac tacgtcggac cgctggcaag aggaaacagc     1380
agattcgcat ggatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca cacctggaa cttcgaagaa     1440
gtcgtcgaca agggagcaag gcacacagac ttcatcgaaa gaatgacaaa cttcgacaag     1500

aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata cttcacagtc     1560

```

tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc ggcattcctg 1620  
 agcggagaac agaagaagc aatcgctgac ctgctgttca agacaaacag aaaggtcaca 1680  
 gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgacag cgtcgaaatc 1740  
 agcggagtgc aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct gctgaagatc 1800  
 atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga agacatcgtc 1860  
 ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa gacatacgca 1920

cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac aggatgggga 1980  
 agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa gacaatcctg 2040  
 gacttctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
 agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcgacaggg agacagcctg 2160  
 cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccgcaatca agaagggaaat cctgcagaca 2220  
 gtcaaggtcg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga aaacatcgtc 2280  
 atcgaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga 2340

atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa ggaacacccg 2400  
 gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca aaacggaaga 2460  
 gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga cgtcgaccac 2520  
 atcgtcccgc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct gacaagaagc 2580  
 gacaagaaca gaggaaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640  
 aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagt t cgacaacctg 2700  
 acaaaggcag agagaggagg actgagcga ctggacaagg caggattcat caagagacag 2760

ctggtcgaaa caagacagat cacaagcac gtcgcacaga tcctggacag cagaatgaac 2820  
 acaaagtacg acgaaaacga caagetgatc agagaagtca aggtcatcac actgaagagc 2880  
 aagctggtca gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940  
 taccaccagc cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact gatcaagaag 3000  
 taccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060  
 atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt cttctacagc 3120  
 aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc aactggcaa acggagaaat cagaaagaga 3180

ccgctgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg aagagacttc 3240  
 gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa gacagaagtc 3300  
 cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga caagctgatc 3360  
 gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc gacagtcgca 3420

tacagcgtcc tggtcgtcgc aaaggtcgaa aagggaaaga gcaagaagct gaagagcgtc 3480  
aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa cccgatcgac 3540  
ttcctggaag caaaggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa gctgccgaag 3600

tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc aggagaactg 3660  
cagaaggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttctgta cctggcaagc 3720  
cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct gttcgtcgaa 3780  
cagcacaagc actacctgga cgaaatcatc gaacagatca gcaattcag caagagagtc 3840  
atcctggcag acgcaaact ggacaaggtc ctgagcgcac acaacaagca cagagacaag 3900  
ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa cctgggagca 3960  
ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac aagcacaag 4020

gaagtcctgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga aacaagaatc 4080  
gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggtctag 4140

<210> 508  
<211> 4140  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic  
<400> 508

atggacaaga agtacagcat cggcctggac atcggcacca acagcgtggg ctgggccgtg 60  
atcacccagc agtacaaggt gcccagcaag aagttcaagg tgctgggcaa caccgacaga 120  
cacagcatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg acagcggcga gaccgccgag 180  
gccaccagac tgaagagaac cgccagaaga agatacacca gaagaaagaa cagaatctgc 240

tacctgcagg agatcttcag caacgagatg gccaaagtg acgacagctt cttccacaga 300  
ctggaggaga gtttctggt ggaggaggac aagaagcacg agagacacce catcttcggc 360  
aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtacceca ccatctacca cctgagaaag 420  
aagctggtgg acagcaccga caaggccgac ctgagactga tctacctggc cctggcccac 480  
atgatcaagt tcagaggcca cttctgatc gagggcgacc tgaaccccga caacagcgac 540  
gtggacaagc tgitcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600  
atcaacgcca gcggcgtgga cgccaaggcc atcctgagcg ccagactgag caagagcaga 660

agactggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggaac 720  
ctgatcgcgc tgagcctggg cctgaccccc aacttcaaga gcaacttcga cctggccgag 780

gacgccaagc tgcagctgag caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctggcc 840  
cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgag cgacgccatc 900  
ctgctgagcg acatcctgag agtgaacacc gagatcacca aggccccct gagcgccagc 960  
atgatcaaga gatacgacga gcaccaccag gacctgaccc tgctgaaggc cctggtgaga 1020  
cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agagcaagaa cggctacgcc 1080  
  
ggctacatcg acggcggcgc cagccaggag gatttctaca agttcatcaa gcccacctg 1140  
gagaagatgg acggcaccga ggagctgctg gtgaagctga acagagagga cctgctgaga 1200  
aagcagagaa ccttcgacaa cggcagcatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260  
gccatcctga gaagacagga ggacttctac cccttctga aggacaacag agagaagatc 1320  
gagaagatcc tgaccttcag aatccctac tacgtgggcc ccctggccag aggcaacagc 1380  
agattcgctt ggatgaccag aaagagcgag gagaccatca cccctggaa cttcgaggag 1440  
gtggtggaca agggcgccag cgcccagagc ttcacgaga gaatgaccaa cttcgacaag 1500  
  
aacctgcca acgagaaggt gctgccaag cacagcctgc tgtacgagta cttcacctg 1560  
tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgagaaagcc cgccttctg 1620  
agcggcgagc agaagaagc catcgtggac ctgctgttca agaccaacag aaagtgacc 1680  
gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgacag cgtggagatc 1740  
agcggcgtgg aggacagatt caacgccagc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800  
atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860  
ctgaccctga ccctgttcga ggacagagag atgatcgagg agagactgaa gacctacgcc 1920  
  
cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagagaa gaagatacac cggctggggc 1980  
agactgagca gaaagctgat caacggcatc agagacaagc agagcggcaa gaccatcctg 2040  
gacttctga agagcgacgg cttcgccaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
agcctgacct tcaaggagga catccagaag gccaggtga gcgccaggc cgacagcctg 2160  
cacgagcaca tcgccaacct ggccggcagc cccgcatca agaaggcat cctgcagacc 2220  
gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atgggcagac acaagcccga gaacatcgtg 2280  
atcgagatgg ccagagagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacag cagagagaga 2340  
  
atgaagagaa tcgaggagg catcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa ggagcacc 2400  
gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggcaga 2460  
gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aacagactga gcgactacga cgtggaccac 2520  
atcgtgcccc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtgct gaccagaagc 2580  
gacaagaaca gaggcaagag cgacaacgtg cccagcgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640

aactactgga gacagctgct gaacgccaag ctgattcacc agagaaagt cgcacaacctg 2700  
 accaaggccg agagaggcgg cctgagcgag ctggacaagg cggcttcat caagagacag 2760

ctggtggaga ccagacagat caccaagcac gtggcccaga tcttgacag cagaatgaac 2820  
 accaagtacg acgagaacga caagctgac agagaggtga aggtgatcac cctgaagagc 2880  
 aagctggtga gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtgagaga gatcaacaac 2940  
 taccaccagc cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcct gatcaagaag 3000  
 taccceaagc tggagagcga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgagaaag 3060  
 atgatcgcca agagcgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt ctctacagc 3120  
 aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat cagaaagaga 3180

ccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg cagagacttc 3240  
 gccaccgtga gaaaggtgct gagcatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300  
 cagaccggcg gcttcagcaa ggagagcatc ctgcccaaga gaaacagcga caagctgatc 3360  
 gccagaaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgacagccc caccgtggcc 3420  
 tacagcgtgc tgggtggtgg caaggtggag aaggcgaaga gcaagaagct gaagagcgtg 3480  
 aaggagctgc tgggcatcac catcatggag agaagcagct tcgagaagaa cccatcgac 3540  
 ttcttgagg ccaagggcta caaggagtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgccaag 3600

tacagcctgt tcgagctgga gaacggcaga aagagaatgc tggccagcgc cggcgagctg 3660  
 cagaagggca acgagctggc cctgccagc aagtacgtga acttctgta cctggccagc 3720  
 cactacgaga agctgaaggg cagccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780  
 cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatca gcgagttcag caagagagtg 3840  
 atcctggccc acgccaacct ggacaaggtg ctgagcgctt acaacaagca cagagacaag 3900  
 cccatcagag agcaggcga gaacatcatc cacctgttca cctgaccaa cctggcgcc 3960  
 cccgccct tcaagtactt cgacaccacc atcgacagaa agagatacac cagcaccaag 4020

gaggtgctgg acgccacct gatccaccag agcatcaccg gcctgtacga gaccagaatc 4080  
 gacctgagcc agctggcgg cgacggcggc gcagcccca agaagaagag aaaggtgta 4140

<210> 509  
 <211> 4411  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 509

ggggtcccga gtcggcgtcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60  
 attcggatcc gccaccatgg acaagaagta cagcatcggc ctggacatcg gcaccaacag 120  
 cgtgggctgg gccgtgatca ccgacgagta caaggtgccc agcaagaagt tcaaggtgct 180  
 gggcaacacc gacagacaca gcatcaagaa gaacctgatc ggcgccctgc tgttcgacag 240  
  
 cggcgagacc gccgaggcca ccagactgaa gagaaccgcc agaagaagat acaccagaag 300  
 aaagaacaga atctgctacc tgcaggagat cttcagcaac gagatggcca aggtggacga 360  
 cagcttcttc cacagactgg aggagagctt cctggaggag gaggacaaga agcacgagag 420  
 acaccccatc ttcggcaaca tcgtggacga ggtggcctac cacgagaagt accccacat 480  
 ctaccacctg agaaagaagc tggaggacag caccgacaag gccgacctga gactgatcta 540  
 cctggccctg gccacatga tcaagttcag aggccacttc ctgatcgagg gcgacctgaa 600  
 ccccgacaac agcgacgtgg acaagctgtt catccagctg gtgcagacct acaaccagct 660  
  
 gttcaggag aaccccatca acgccagcgg cgtggacgcc aaggccatcc tgagcgcag 720  
 actgagcaag agcagaagac tggagaacct gatcggccag ctgcccggcg agaagaagaa 780  
 cgccctgttc ggcaacctga tcgcccctgag cctgggectg acccccaact tcaagagcaa 840  
 cttcgacctg gccgaggacg ccaagctgca gctgagcaag gacacctacg acgacgacct 900  
 ggacaacctg ctggcccaga tcggcgacca gtacgccgac ctgttcttgg ccgccaagaa 960  
 cctgagcgac gccatcctgc tgagcgacat cctgagagtg aacaccgaga tcaccaaggc 1020  
 ccccctgagc gccagcatga tcaagagata cgacgagcac caccaggacc tgacctgct 1080  
  
 gaaggccctg gtgagacagc agctccccga gaagtacaag gagatcttct tcgaccagag 1140  
 caagaacggc tacgccggct acatcgacgg cggcgccagc caggaggagt tctacaagtt 1200  
 catcaagccc atcttgaga agatggacgg caccgaggag ctgctggtga agctgaacag 1260  
 agaggacctg ctgagaaagc agagaacctt cgacaacggc agcatcccc accagatcca 1320  
 cctgggcgag ctgcacgcca tcttgagaag acaggaggac ttctaccct tctgaagga 1380  
 caacagagag aagatcgaga agatcctgac cttcagaatc ccctactacg tgggccccct 1440  
 ggccagagge aacagcagat tcgcttgat gaccagaaag agcgaggaga ccatcacccc 1500  
  
 ctggaacttc gaggaggigg tggacaaggg cgccagcgc cagagcttca tcgagagaat 1560  
 gaccaacttc gacaagaacc tgcccacga gaaggtgctg cccaagcaca gcctgctgta 1620  
 cgagtacttc accgtgtaca acgagctgac caaggtgaag tacgtgaccg agggcatgag 1680  
 aaagcccgcc ttctgagcg gcgagcagaa gaaggccatc gtggacctgc tgttcaagac 1740  
 caacagaaag gtgacctga agcagctgaa ggaggactac ttcaagaaga tcgagtctt 1800  
 cgacagcgtg gagatcagcg gcgtggagga cagattcaac gccagcctgg gcacctacca 1860

cgacctgctg aagatcatca aggacaagga cttcctggac aacgaggaga acgaggacat 1920

cctggaggac atcgtgctga ccctgaccct gttcgaggac agagagatga tcgaggagag 1980

actgaagacc tacgcccacc tgttcgacga caaggtgatg aagcagctga agagaagaag 2040

atacaccggc tggggcagac tgagcagaaa gctgatcaac ggcatcagag acaagcagag 2100

cggcaagacc atcctggact tcttgaagag cgacggcttc gccaacagaa acttcatgca 2160

gctgatccac gacgacagcc tgaccttcaa ggaggacatc cagaaggccc aggtgagcgg 2220

ccaggggcag agcctgcacg agcacatcgc caacctggcc ggacgccccg ccatcaagaa 2280

gggcatcctg cagaccgtga aggtggtgga cgagctggtg aaggtgatgg gcagacacaa 2340

gcccgagaac atcgtgatcg agatggccag agagaaccag accaccaga agggccagaa 2400

gaacagcaga gagagaatga agagaatcga ggagggcac aaggagctgg gcagccagat 2460

cctgaaggag caccctgtgg agaacacca gctgcagaac gagaagctgt acctgtacta 2520

cctgcagaac ggacagagaca tgtactgga ccaggagctg gacatcaaca gactgagcga 2580

ctacgacgtg gaccacatcg tgccccagag cttcctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640

ggtgctgacc agaagcgaca agaacagagg caagagcgac aacgtgccca gcgaggaggt 2700

ggtgaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gccaaagtga tcaccagag 2760

aaagttcgac aacctgacca aggccgagag agcggcctg agcagctgg acaagccgg 2820

cttcatcaag agacagctgg tggagaccag acagatcacc aagcacgtgg cccagatcct 2880

ggacagcaga atgaacacca agtacgacga gaacgacaag ctgatcagag aggtgaaggt 2940

gatcacctg aagagcaagc tggtagcga cttcagaaag gacttccagt tctacaaggt 3000

gagagagatc aacaactacc accacgcccc cgacgcctac ctgaacgccg tggtaggcac 3060

cgccctgate aagaagtacc ccaagctgga gagcgagttc gtgtacggcg actacaaggt 3120

gtacgacgtg agaaagatga tcgccaagag cgagcaggag atcggcaagg ccaccgcaa 3180

gtacttttc tacagcaaca tcatgaactt cttcaagacc gagatcacc tggccaacgg 3240

cgagatcaga aagagacccc tgatcgagac caacggcgag accggcgaga tcgtgtggga 3300

caaggcaga gacttcgcca ccgtgagaaa ggtgctgagc atgccccagg tgaacatcgt 3360

gaagaagacc gaggtgcaga ccggcgctt cagcaaggag agcatcctgc ccaagagaaa 3420

cagcgacaag ctgatcgcca gaaagaagga ctgggacccc aagaagtacg gcgcttcga 3480

cagccccacc gtggcctaca gcgtgctggt ggtggccaag gtggagaagg gcaagagcaa 3540

gaagctgaag agcgtgaagg agctgctggg catcaccatc atggagagaa gcagcttcga 3600

gaagaacccc atcgacttcc tggaggccaa gggctacaag gaggtgaaga aggacctgat 3660  
 catcaagctg cccaagtaca gcctgttcga gctggagaac ggcagaaaga gaatgctggc 3720  
 cagcgccggc gagctgcaga agggcaacga gctggccctg cccagcaagt acgtgaactt 3780  
 cctgtacctg gccagccact acgagaagct gaagggcagc cccgaggaca acgagcagaa 3840  
 gcagctgttc gtggagcagc acaagcacta cctggacgag atcatcgagc agatcagcga 3900  
 gttcagcaag agagtgatcc tggccgacgc caacctggac aaggtgctga ggcctacaa 3960  
 caagcacaga gacaagccca tcagagagca ggccgagaac atcatccacc tgttcacct 4020  
  
 gaccaacctg ggcgccccg cgccttcaa gtacttcgac accaccatcg acagaaagag 4080  
 atacaccagc accaaggagg tgctggacgc caccctgatc caccagagca tcaccggcct 4140  
 gtacgagacc agaatcgacc tgagccagct gggcggcgac ggcggcggca gccccaaaga 4200  
 gaagagaaa gtgtgactag ccatcacatt taaaagcacc tcagcctacc atgagaataa 4260  
 gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttctgt tgggtgaaag 4320  
 ccaacacct gtctaaaaa cataaattc ttaatacatt ttgcctcttt tctctgtgct 4380  
 tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4411

<210> 510

<211> 4140

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 510

atggacaaga agtactctat cggtttgac atcggtacca actctgtcgg ttgggccgtc 60  
 atcaccgacg aatacaaggt cccatctaag aagttcaagg tcttgggtaa caccgacaga 120  
 cactctatca agaagaactt gatcgggtgc ttgttgttcg actctggtga aaccgccgaa 180  
 gccaccagat tgaagagaac cgccagaaga agatacaca gaagaaagaa cagaatctgc 240  
 tacttgcaag aaatcttctc taacgaaatg gccaaggtcg acgactcttt ctccacaga 300  
 ttggaagaat ctttcttggc cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc aatcttcggt 360  
  
 aacatcgtcg acgaagtcgc ctaccacgaa aagtaccaa ccatctacca cttgagaaag 420  
 aagttggctg acictaccga caaggccgac ttgagattga tctacttggc cttggccccc 480  
 atgatcaagt tcagaggcca cttcttgatc gaaggtgact tgaaccaga caactctgac 540  
 gtcgacaagt tgttcatcca attggtccaa acctacaacc aattgttcga agaaaacca 600  
 atcaacgcct ctggtgtcga cgccaaggcc atcttgtctg ccagattgtc taagacgaga 660  
 agattggaaa acttgcacgc ccaattgcca ggtgaaaaga agaacggttt gttcggtaac 720

ttgatgcct tgcctttggg tttgacccca aacttcaagt ctaacttcga cttggccgaa 780  
  
 gagccaagt tgcaattgtc taaggacacc tacgacgacg acttggacaa cttgttggcc 840  
 caaatcgggtg accaatacgc cgacttgttc ttggccgcca agaacttgtc tgacgccatc 900  
 ttgttgtctg acatcttgag agtcaacacc gaaatcacca aggccccatt gtctgcctct 960  
 atgatcaaga gatacagaca acaccaccaa gacttgacct tgttgaagcc cttggtcaga 1020  
 caacaattgc cagaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc aatctaagaa cggttacgcc 1080  
 ggttacatcg acggtgggtc ctctcaagaa gaattctaca agttcatcaa gccaatcttg 1140  
 gaaaagatgg acggtaccga agaattgttg gtcaagtga acagagaaga cttgttgaga 1200  
  
 aagcaaagaa ccttcgacaa cggttctatc ccacaccaa tccacttggg tgaattgcac 1260  
 gccatcttga gaagacaaga agacttctac ccattcttga aggacaacag agaaaagatc 1320  
 gaaaagatct tgaccttcag aatcccatac tacgtcggtc cattggccag aggtaacagc 1380  
 agattgcct ggatgaccag aaagtctgaa gaaacatca ccccatggaa cttcgaagaa 1440  
 gtctgcgaca aggggtgcctc tgcccaatct ttcacgaaa gaatgaccaa cttcgacaag 1500  
 aacttgccaa acgaaaaggt cttgccaaag cactctttgt tgtacgaata cttaccgctc 1560  
 tacaacgaat tgaccaaggt caagtagtc accgaaggta tgagaaagcc agccttcttg 1620  
  
 tctggtgac aaaagaagc catcgtcgac ttgttgtca agaccaacag aaaggtcacc 1680  
 gtcaagcaat tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgactc tgtcgaatc 1740  
 tctggtgtcg aagacagatt caacgcctct ttgggtacct accacgactt gttgaagatc 1800  
 atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcttggga agacatcgtc 1860  
 ttgaccttga ccttgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagattgaa gacctacgcc 1920  
 cacttgttcg acgacaaggt catgaagcaa ttgaagagaa gaagatacac cggttgggggt 1980  
 agattgagca gaaagttag caacggtatc agagacaagc aatctggtaa gaccatcttg 2040  
  
 gacttcttga agtctgacgg tttcgccaac agaaacttca tgcaattgat ccacgacgac 2100  
 tctttgacct tcaaggaaga catccaaaag gcccaagtct ctggtcaagg tgactctttg 2160  
 cacgaacaca tcgccaactt ggccggttct ccagccatca agaagggtat cttgcaaacc 2220  
 gtcaaggtcg tcgacgaatt ggtcaaggtc atgggtagac acaagccaga aaacatcgtc 2280  
 atcgaatagg ccagagaaaa ccaaacacc caaaagggtc aaaagaacag cagagaaaga 2340  
 atgaagagaa tcgaagaagg tatcaaggaa ttgggttctc aaatcttga ggaacaccca 2400  
 gtcgaaaaca cccaattgca aaacgaaaag ttgtacttgt actacttga aaacggtaga 2460

gacatgtacg tcgaccaaga attggacatc aacagattgt ctgactacga cgtcgaccac 2520  
atcgtcccac aatctttctt gaaggacgac tctatcgaca acaaggtctt gaccagatct 2580  
gacaagaaca gaggtaagtc tgacaacgtc ccatctgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640  
aactactgga gacaattggt gaacccaag ttgatcacc aaagaaagt cgacaacttg 2700  
accaaggccg aaagaggtgg tttgtctgaa ttggacaagg cgggtttcat caagagacaa 2760  
ttggtcgaaa ccagacaaat caccaagcac gtcgccc aaa tcttggacag cagaatgaac 2820  
accaagtacg acgaaaacga caagttgatc agagaagtca aggtcatcac cttgaagtct 2880

aagttggtct ctgacttcag aaaggacttc caattctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940  
taccaccacg cccacgacgc ctacttgaac gccgtcgtcg gtaccgcctt gatcaagaag 3000  
taccaaaagt tggaatctga attcgtctac ggtgactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060  
atgatcgcca agtctgaaca agaaatcggg aaggccaccg ccaagtactt cttctactct 3120  
aacatcatga acttcttcaa gaccgaaatc acctggcca acggtgaaat cagaaagaga 3180  
ccattgatcg aaaccaacgg tgaaaccggt gaaatcgtct gggacaagg tagagacttc 3240  
gccaccgtea gaaaggtctt gtctatgcca caagtcaaca tcgtcaagaa gaccgaagtc 3300

caaaccggtg gtttctctaa ggaatctatc ttgccaaga gaaactctga caagttgatc 3360  
gccagaaaga aggactggga cccaagaag tacggtggtt tcgactctcc aaccgtcgcc 3420  
tactctgtct tggctcgtcg caaggtcgaa aagggttaagt ctaagaagt gaagtctgtc 3480  
aaggaattgt tgggtatcac catcatgaa agatcttctt tcgaaaagaa ccaatcgac 3540  
ttcttggag ccaagggta caaggaagtc aagaaggact tgatcatcaa gttgccaag 3600  
tactctttgt tcgaattgga aaacggtaga aagagaatgt tggcctctgc cggatgaattg 3660  
caaaagggtg acgaattggc cttgccatct aagtacgtca acttcttgta cttggcctct 3720

cactacgaaa agttgaaggg ttctecagaa gacaacgaac aaaagcaatt gttcgtcgaa 3780  
caacacaagc actacttga cgaaatcatc gaacaaatct ctgaattctc taagagagtc 3840  
atcttggccg acgccaactt ggacaaggtc ttgtctgctt acaacaagca cagagacaag 3900  
ccaatcagag aacaagccga aaacatcatc cacttgttca ccttgaccaa cttgggtgcc 3960  
ccagccgctt tcaagtactt cgacaccacc atcgacagaa agagatacac ctctaccaag 4020  
gaagtcttgg acgccacctt gatccacaa tctatcaccg gtttgtacga aaccagaatc 4080  
gacttgtctc aattgggtgg tgacgggtgt ggttctccaa agaagaagag aaaggtctaa 4140

<210> 511

<211> 4140

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 511

atggacaaga agtactccat cggcctggac atcggcacca actccgtggg ctgggccgtg	60
atcaccgacg agtacaaggt gccctccaag aagttcaagg tgctgggcaa caccgaccgg	120
cactccatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg actccggcga gaccgccgag	180
gccacccggc tgaagcggac cgcccggcgg cggtagaccc ggcggaagaa cgggatctgc	240
tacctgcagg agatcttctc caacgagatg gccaaagtg acgactcctt cttccaccgg	300
ctggaggagt ccttctctgt ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc	360
aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtaccca ccatctacca cctgcggaag	420
aagctggtgg actccaccga caagccgac ctgcggtga tctacctggc cctggcccac	480
atgatcaagt tccggggcca cttctgatc gagggcgacc tgaaccccga caactccgac	540
gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc	600
atcaacgct cggcgtgga cgccaaggcc atcctgtcgg cccggctgtc caagtccgg	660
cggctggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac	720
ctgatgccc tgtccctggg cctgacccc aacttcaagt ccaacttga cctggccgag	780
gacgccaagc tgcagctgtc caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctggcc	840
cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgtc cgacccatc	900
ctgctgtcgg acatcctcgg ggtgaacacc gagatcacca agccccctt gtccgectcc	960
atgatcaagc ggtacgacga gcaccaccag gacctgacct tgctgaaggc cctggtgcgg	1020
cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agtccaagaa cggctacgcc	1080
ggctacatcg acggcggcgc ctcccaggag gatttctaca agttcatcaa gcccacctg	1140
gagaagatgg acggcaccca ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgcgg	1200
aagcagcga cttcgacaa cggtccatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac	1260
gccatcctgc ggcggcagga ggacttctac ccttctga aggacaaccg ggagaagatc	1320
gagaagatcc tgaccttcg gatccctac tacgtgggcc ccctggcccg gggcaactcc	1380
cgttctcct ggatgacccg gaagtccgag gagaccatca cccctggaa cttcaggag	1440
gtggtggaca agggcgctc cgcccagtc tcatcgagc ggatgaccaa cttcgacaag	1500
aacctgcca acgagaaggt gctgccaag cactccctgc tgtacgagta cttaccctg	1560
tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgcggaagcc cgccttctg	1620
tccggcgagc agaagaaggc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaagtgacc	1680

gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgactc cgtggagatc 1740  
tccggcgtgg aggaccgggt caacgcctcc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800  
atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860  
ctgacctga ccctgttcca ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920  
cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980  
cggctgtccc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agtccggcaa gaccatcctg 2040

gacttctga agtccgacgg cttcgccaac cggaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
tcctgacct tcaaggagga catccagaag gccagggtgt ccggccaggg cgactcctg 2160  
cacgagcaca tcgccaacct ggccggctcc cccgccatca agaagggcat cctgcagacc 2220  
gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atgggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280  
atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaactc cggggagcgg 2340  
atgaagcggg tggaggagg catcaaggag ctgggctccc agatcctgaa ggagcacccc 2400  
gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460

gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggetgt ccgactacga cgtggaccac 2520  
atcgtcccc agtcttctt gaaggacgac tccatcgaca acaaggtgct gacccggctc 2580  
gacaagaacc ggggcaagtc cgacaacgtg ccctccgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640  
aactactggc ggcagctgct gaacccaag ctgatcaccc agcgggaagt cgacaacctg 2700  
accaaggccg agcggggcgg cctgtccgag ctggacaagg ccggcttcat caagcggcag 2760  
ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcttgactc ccggatgaac 2820  
accaagtacg acgagaacga caagctgatc cgggaggtga aggtgatcac cctgaagtcc 2880

aagctggtgt ccgacttccg gaaggacttc cagtcttaca aggtcggga gatcaacaac 2940  
taccaccagc cccacgagc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcct gatcaagaag 3000  
taccccaagc tggagtcca gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060  
atgatcgcca agtccgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctactcc 3120  
aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180  
cccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg ccgggacttc 3240  
gccaccgtgc ggaaggtgct gtccatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300

cagaccggcg gcttctccaa ggagtcctat ctgcccaagc ggaactccga caagctgatc 3360  
gcccgaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgactccc caccgtggcc 3420  
tactccgtgc tgggtggtgg caaggtggag aaggcgaagt ccaagaagct gaagtccgtg 3480  
aaggagctgc tgggcatcac catcatggag cgtctctct tcgagaagaa cccatcgac 3540

ttcctggagg ccaagggcta caaggagggtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgccaag 3600  
 tactcctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggcctccgc cggcgagctg 3660  
 cagaaggga acgagctggc cctgcctcc aagtacgtga acttctgtgta cctggcctcc 3720

cactacgaga agctgaaggg ctccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780  
 cagcacaage actacctgga cgagatcatc gagcagatct cagagttctc caagcgggtg 3840  
 atcctggccg acgccaacct ggacaagggtg ctgtccgctt acaacaagca cggggacaag 3900  
 cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960  
 cccgccgct tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcggtagac ctccaccaag 4020  
 gaggtgctgg acgccacct gatccaccag tccatcaccg gcctgtacga gacccggatc 4080  
 gacctgtccc agctgggcgg cgacggcggc ggctcccca agaagaagcg gaaggtgtga 4140

<210> 512

<211> 4140

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 512

atggacaaga agtacagcat cggcctggac atcggcacca acagcgtggg ctgggccgtg 60  
 atcaccgacg agtacaaggt gccagcaag aagtccaagg tgctgggcaa caccgaccgg 120  
 cacagcatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg acagcggcga gaccgccgag 180  
 gccacccggc tgaagcggga cgcccggcgg cggtacacc gccggaagaa cgggatctgc 240  
 tacctgcagg agatcttcag caacgagatg gccaaaggtg acgacagctt ctccaccgg 300  
 ctggaggaga gcttcttggg ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc 360

aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtaccca ccatctacca cctgcggaag 420  
 aagctggtgg acagcaccga caagccgac ctgcggctga tctacctgac cctggccac 480  
 atgatcaagt tccggggcca ctctctgac gagggcgacc tgaaccccga caacagcgac 540  
 gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600  
 atcaacgcca gggcgtgga cgccaaggcc atcctgagcg cccggctgag caagagccgg 660  
 cggtgggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720  
 ctgatcgcct tgagcctggg cctgaccccc aacttcaaga gcaacttcga cctggccgag 780

gagccaage tgcagctgag caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctgccc 840  
 cagatcggcg accagtagcg cgacctgttc ctggccgcca agaacctgag cgacgcatc 900

ctgctgagcg acatcctgcg ggtgaacacc gagatcacca aggccccct gagcgccagc 960  
 atgatcaagc ggtacgacga gcaccaccag gacctgacct tgctgaagcc cctggtgceg 1020  
 cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agagcaagaa cggctacgcc 1080  
 ggctacatcg acggcggcgc cagccaggag gaggttctaca agttcatcaa gcccatcctg 1140  
 gagaagatgg acggcaccga ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgceg 1200  
  
 aagcagcgga cttcgacaa cggcagcatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260  
 gccatcctgc ggcggcagga ggacttctac cccttcctga aggacaaccg ggagaagatc 1320  
 gagaagatcc tgaccttcg gatcccctac tacgtgggcc ccctggcccg gggcaacagc 1380  
 cggttcgctt ggatgaccgg gaagagcgag gagacatca cccctggaa cttcaggag 1440  
 gtggtggaca agggcgccag cgcccagagc ttcacgagc ggatgaccaa cttcgacaag 1500  
 aacctgccc acgagaaggt gctgcccag cacagcctgc tgtacgagta cttaccctg 1560  
 tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgcggaagcc cgccttcctg 1620  
  
 agcggcgagc agaagaagcc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaaggtgacc 1680  
 gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgacag cgtggagatc 1740  
 agcggcgtgg aggaccggtt caaccgagc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800  
 atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860  
 ctgacctga cctgttcca ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920  
 cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980  
 cggctgagcc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agagcggcaa gaccatcctg 2040  
  
 gacttctga agagcgacgg cttcgccaac cggaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
 agcctgacct tcaaggagga catccagaag gccaggtga gcggccaggc cgacagcctg 2160  
 cagcagcaca tcgccaacct ggccggcagc cccgcatca agaaggcat cctgcagacc 2220  
 gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atgggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280  
 atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacag cgggagcgg 2340  
 atgaagcggg tcgaggaggg catcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa ggagcacccc 2400  
 gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460  
  
 gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggctga gcgactacga cgtggaccac 2520  
 atcgtcccc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtgct gacccggagc 2580  
 gacaagaacc ggggcaagag cgacaacgtg cccagcgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640  
 aactactggc ggcagctgct gaacgccaag ctgatcacc agcggaagtt cgacaacctg 2700  
 accaaggccg agcggggcgg cctgagcgag ctggacaagg cggcttcat caagcggcag 2760

ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcctggacag cgggatgaac 2820  
 accaagtacg acgagaacga caagctgatc cgggaggtga aggtgatcac cctgaagagc 2880

aagctggtga ggcacttccg gaaggacttc cagttctaca aggtgcggga gatcaacaac 2940  
 taccaccacg cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcctt gatcaagaag 3000  
 taccccaage tggagagcga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060  
 atgatcgcca agagcgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctacagc 3120  
 aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180  
 ccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg cgggacttc 3240  
 gccaccgtgc ggaaggtgct gagcatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300

cagaccggcg gcttcagcaa ggagagcatc ctgccaagc ggaacagcga caagctgatc 3360  
 gcccgaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgacagccc caccgtggcc 3420  
 tacagcgtgc tgggtggggc caaggtggag aagggaaga gcaagaagct gaagagcgtg 3480  
 aaggagctgc tgggcatcac catcatggag cggagcagct tcgagaagaa ccccatcgac 3540  
 ttctggagg ccaagggcta caaggaggtg aagaaggacc tgatcatcaa getgccaag 3600  
 tacagcctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggccagcgc cggcgagctg 3660  
 cagaagggca acgagctggc cctgcccagc aagtacgtga acttctgtgta cctggccagc 3720

cactacgaga agctgaaggg cagccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780  
 cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatca gcgagttcag caagcgggtg 3840  
 atcctggcgg acgccaacct ggacaagggtg ctgagcgcct acaacaagca cgggacaag 3900  
 cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960  
 cccgcccctt tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcgttacac cagcaccaag 4020  
 gaggtgctgg acgccacct gatccaccag agcatcaccg gcctgtacga gaccgggatc 4080  
 gacctgagcc agctgggcgg cgacggcggc ggcagcccca agaagaagcg gaaggtgtga 4140

<210> 513  
 <211> 4179  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 513

atggacaaga agtactccat cggcctggac atcggcacca actccgtggg ctgggcccgtg 60  
 atcaccgacg agtacaaggt gccctccaag aagttcaagg tgctgggcaa caccgaccgg 120

cactccatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg actccggcga gaccgccgag 180  
 gccacccggc tgaagcggca cgcccggcgg cggtacaccc ggcggaagaa ccggatctgc 240  
 tacctgcagg agatcttctc caacgagatg gccaaagtgg acgactcctt cttccaccgg 300  
 ctggaggagt ccttcttggg ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc 360  
  
 aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtacceca ccatctacca cctgcggaag 420  
 aagctggtgg actccaccga caaggccgac ctgcggetga tctacctggc cctggccccac 480  
 atgatcaagt tccggggcca cttcctgatc gagggcgacc tgaaccccga caactccgac 540  
 gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600  
 atcaacgcct ccggcgtgga cgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc caagtcccgg 660  
 cggctggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720  
 ctgatgccc tgtccctggg cctgaccccc aacttcaagt ccaacttcga cctggccgag 780  
  
 gacgccaagc tgcagctgtc caaggacacc tacgacgacg acctggaaa cctgctggcc 840  
 cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgtc cgacgccatc 900  
 ctgctgtccg acatcctgcg ggtgaacacc gagatcacca aggccccct gtccgctec 960  
 atgatcaagc ggiacgacga gcaccaccag gacctgacc tgctgaaggc cctggtgcgg 1020  
 cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agtccaagaa cggtacgcc 1080  
 ggctacatcg acggcggcgc ctcccaggag gatttctaca agttcatcaa gcccactctg 1140  
 gagaagatgg acggcaccca ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgcgg 1200  
  
 aagcagcgga cttcgacaa cggtccatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260  
 gccatcctgc ggcggcagga ggacttctac cccttctga aggacaaccg ggagaagatc 1320  
 gagaagatcc tgaccttccg gateccctac tacgtgggcc ccctggcccg gggcaactcc 1380  
 cggttcgctt ggatgaccgg gaagtccgag gagaccatca cccctggaa cttcgaggag 1440  
 gtggtggaca agggcgctc cgcccagtcc ttcacgagc ggatgaccaa cttcgacaag 1500  
 aacctgcca acgagaaggt gctgccaag cactcctgc tgtacagta cttaccctg 1560  
 tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgcggaagcc cgccttctg 1620  
  
 tccggcgagc agaagaaggc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaaggtgacc 1680  
 gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgactc cgtggagatc 1740  
 tccggcgtgg aggaccggtt caacgcctcc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800  
 atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860  
 ctgacctga cctgttcca ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920  
 cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980

cggtgtccc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agtccggcaa gaccatcctg 2040  
  
 gacttctga agtccgacgg cttcgccaac cggaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
 tccctgacct tcaaggagga catccagaag gcccgagtgt cgggccaggg cgactccctg 2160  
 cacgagcaca tcgccaacct ggccggctcc cccgcatca agaaggcat cctgcagacc 2220  
 gtgaagtggt tggacgagct ggtgaagtg atgggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280  
 atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaactc cggggagcgg 2340  
 atgaagcggg tcgaggagg catcaaggag ctgggctccc agatcctgaa ggagcacccc 2400  
 gtggagaaca ccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460  
  
 gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggctgt ccgactacga cgtggaccac 2520  
 atcgtgcccc agtccttctt gaaggacgac tccatcgaca acaaggtgct gaccggctcc 2580  
 gacaagaacc ggggcaagtc cgacaacgtg cctccgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640  
 aactactggc ggagctgct gaacccaag ctgatcccc agcgggaagt cgacaacctg 2700  
 accaaggccg agcggggcgg cctgtccgag ctggacaagg cggcttcat caagcggcag 2760  
 ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcctggactc ccgatgaac 2820  
 accaagtacg acgagaacga caagctgatc cgggaggtga aggtgatcac cctgaagtcc 2880  
  
 aagctggtgt ccgacttccg gaaggacttc cagtctaca aggtcggga gatcaacaac 2940  
 taccaccag cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcct gatcaagaag 3000  
 taccceaagc tggagtcca gtctctgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060  
 atgatcgcca agtccgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtaact ctctactcc 3120  
 aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180  
 ccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg cgggacttc 3240  
 gccaccgtgc ggaaggtgct gtccatgcc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300  
  
 cagaccggcg gcttctcaa ggagtccatc ctgccaagc ggaactccga caagctgatc 3360  
 gcccgaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgactcccc caccgtggcc 3420  
 tactccgtgc tgggtggggc caaggtggag aaggcaagt ccaagaagct gaagtcctg 3480  
 aaggagctgc tggcatcac catcatggag cgtcctctc tcgagaagaa cccatcgac 3540  
 ttctggagg ccaagggcta caaggagtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgccaag 3600  
 tactccctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggcctccgc cggcgagctg 3660  
 cagaagggca acgagctggc cctgcctcc aagtacgtga acttctgta cctggcctcc 3720

cactacgaga agctgaaggg ctccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780  
 cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatct ccgagtcttc caagcgggtg 3840  
 atcctggccg acgccaacct ggacaaggtg ctgtccgctt acaacaagca cgggacaag 3900  
 cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960  
 cccgcgcctt tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcggtagac ctccaccaag 4020  
 gaggtgctgg acgccacct gateccaccg tccatcaccg gcctgtacga gacccggatc 4080  
 gacctgtccc agctgggcgg cgacggctcc ggctcccca agaagaagcg gaaggtggac 4140

ggctcccca agaagaagcg gaaggtggac tccggctga 4179

<210> 514

<211> 4179

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 514

atggacaaga agtacagcat cggcctggac atcggcacca acagcgtggg ctgggccgtg 60  
 atcaccgacg agtacaaggt gcccagcaag aagtccaagg tgctgggcaa caccgaccgg 120  
 cacagcatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg acagcggcga gaccgccgag 180  
 gccacccggc tgaagcggac cgcccggcgg cggtagaccc ggcggaagaa cgggatctgc 240  
 tacttgcagg agatcttcag caacgagatg gccaaggtgg acgacagctt ctccaccgg 300

ctggaggaga gcttcttggg ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc 360  
 aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtaccca ccatctacca cctgcggaag 420  
 aagctggtgg acagcaccga caagccgac ctgcggtga tctacctggc cctggccccc 480  
 atgatcaagt tccggggcca cttctctgat gagggcgacc tgaaccccga caacagcagc 540  
 gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600  
 atcaacgcca gcggcgtgga cgccaaggcc atcctgagcg cccggctgag caagagccgg 660  
 cggctggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720

ctgatgccc tgagcctggg cctgaccccc aacttcaaga gcaacttga cctggccgag 780  
 gacgccaagc tgcagctgag caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctggcc 840  
 cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgag cgacgcatc 900  
 ctgctgagcg acatcctgcg ggtgaacacc gagatcacca aggccccct gagcgcacg 960  
 atgatcaagc ggtacgacga gcaccaccag gacctgacc tgctgaagcg cctggtgcgg 1020  
 cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agagcaagaa cggctacgcc 1080

ggctacatcg acggcggcgc cagccaggag gaggttctaca agttcatcaa gcccacctctg 1140  
  
 gagaagatgg acggcaccga ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgcgg 1200  
 aagcagcggga ccttcgacaa cggcagcatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260  
 gccatcctgc ggcggcagga ggacttctac cccttcctga aggacaaccg ggagaagatc 1320  
 gagaagatcc tgaccttcg gatccctac tacgtgggcc ccctggcccg gggcaacagc 1380  
 cggttcgcct ggatgacccg gaagagcggag gagacatca cccctggaa cttcgaggag 1440  
 gtggtggaca agggcgccag cggccagagc ttcacagagc ggatgaccaa cttcgacaag 1500  
 aacctgcca acgagaaggt gctgccaag cacagcctgc tgtacagta cttaccctg 1560  
  
 tacaacgagc tgaccaaggt gaagiactg accgaggga tgcggaagcc cgccttctg 1620  
 agcggcgagc agaagaaggc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaaggtgacc 1680  
 gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgacag cgtggagatc 1740  
 agcggcgtgg aggaccggtt caaccagc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800  
 atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860  
 ctgacctga cctgttca ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920  
 cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980  
  
 cggctgagcc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agagcggcaa gaccatcctg 2040  
 gacttctga agagcgacgg cttcgccaac cggaaactca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
 agcctgacct tcaaggagga catccagaag gccaggtga cggccaggg cgacagcctg 2160  
 cacgagcaca tcgccaacct ggccggcagc cccgcatca agaaggcat cctgcagacc 2220  
 gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280  
 atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacag cgggagcgg 2340  
 atgaagcggga tcgaggagg catcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa ggagcacccc 2400  
  
 gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460  
 gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggctga gcgactacga cgtggaccac 2520  
 atcgtgcccc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtgct gacccggagc 2580  
 gacaagaacc gggcaagag cgacaacgtg ccagcagagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640  
 aactactggc ggcagctgct gaacccaag ctgatcacc agcgggaagt cgacaacctg 2700  
 accaaggccg agcggggcgg cctgagcag ctggacaagg cggcttcat caagcggcag 2760  
 ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcctggacag ccggatgaac 2820

accaagtacg acgagaacga caagctgac cgggaggtga aggtgatcac cctgaagagc 2880  
 aagctggtga gcgacttccg gaaggacttc cagttctaca aggtgcgga gatcaacaac 2940  
 taccaccacg cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcct gatcaagaag 3000  
 taccccaagc tggagagcga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060  
 atgatcgcca agagcgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctacagc 3120  
 aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc acctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180  
 ccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg ccgggacttc 3240  
  
 gccaccgtgc ggaaggtgct gagcatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300  
 cagaccggcg gcttcagcaa ggagagcatc ctcccaagc ggaacagcga caagctgatc 3360  
 gcccggaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgacagccc caccgtggcc 3420  
 tacacgtgc tgggtggtggc caaggtggag aaggcaaga gcaagaagct gaagagcgtg 3480  
 aaggagctgc tgggcatcac catcatggag cggagcagct tcgagaagaa cccatcgac 3540  
 ttcttgagg ccaagggcta caaggaggta aagaaggacc tgatcatcaa gctgcccaag 3600  
 tacacctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggccagcgc cggcgagctg 3660  
  
 cagaaggca acgagctggc cctgcccagc aagtacgtga acttctgta cctggccagc 3720  
 cactacgaga agctgaaggg cagccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780  
 cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatca gcgagttcag caagcgggtg 3840  
 atcctggccg acgccaacct ggacaaggtg ctgagcgcct acaacaagca ccgggacaag 3900  
 cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960  
 cccgcccct tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcggtagac cagcaccaag 4020  
 gaggtgctgg acgcccact gatccaccag agcataccg gcctgtacga gaccggatc 4080  
  
 gacctgagcc agctgggcgg cgacggcagc ggcagcccca agaagaagcg gaaggtggac 4140  
 ggcagcccca agaagaagcg gaaggtggac agcggctga 4179  
  
 <210> 515  
 <211> 4107  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 515  
 atggacaaga agtacagcat cggcctggac atcgccacca acagcgtggg ctgggccgtg 60  
 atcaccgacg agtacaaggt gccagcaag aagttcaagg tgctgggcaa caccgaccgg 120  
 cacagcatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg acagcggcga gaccgcccag 180

gccacccggc tgaagcggac cgcccggcgg cggtacaccc ggcggaagaa cgggatctgc 240

tacctgcagg agatcttcag caacgagatg gccaaagtgg acgacagctt cttccaccgg 300

ctggaggaga gcttcttggg ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc 360

aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtaccca ccatctacca cctgcggaag 420

aagctggtgg acagcaccga caaggccgac ctgcggtga tctacctggc cctggcccac 480

atgatcaagt tccggggcca ctctctgac gagggcgacc tgaaccccga caacagcgac 540

gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600

atcaacgcca gcggcgtgga cgccaaggcc atcctgagcg cccggctgag caagagccgg 660

cggtggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720

ctgatgccc ttagcctggg cctgaccccc aacttcaaga gcaacttcga cctggccgag 780

gacgccaage tgcagctgag caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctgccc 840

cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgag cgacgccatc 900

ctgctgagcg acatcctgcg ggtgaacacc gagatcacca aggccccct gagcgcacgc 960

atgatcaage ggtacgacga gcaccaccag gacctgacce tgetgaaggc cctggtgccc 1020

cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agagcaagaa cggctacgcc 1080

ggctacatcg acggcggcgc cagccaggag gatttctaca agttcatcaa gcccattctg 1140

gagaagatgg acggcaccca ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgccc 1200

aagcagcggg ccttcgacaa gcgcagcatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260

gcccattctgc ggcggcagga ggacttctac ccttctctga aggacaaccg ggagaagatc 1320

gagaagatcc tgaccttccg gatccctac tacgtgggcc ccttggcccc gggcaacagc 1380

cggttcgctt ggatgacccc gaagagcgag gagaccatca cccctggaa cttcgaggag 1440

gtggtggaca agggcgccag cgcccagagc ttcatcgagc ggatgaccaa cttcgacaag 1500

aacctgccc acgagaaggt gctgcccag cacagcctgc tgtacgagta cttcacctg 1560

tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgcggaagcc cgccttctg 1620

agcggcgagc agaagaagc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaaggigacc 1680

gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgacag cgtggagatc 1740

agcggcgtgg aggaccggtt caaccgacgc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800

atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860

ctgacctga cctgttctga ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920

cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980  
cggctgagcc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agagcggcaa gaccatcctg 2040  
gacttcctga agagcgacgg cttcgccaac cggaaactca tgcagctgat ccacgacgac 2100  
agcctgacct tcaaggagga catccagaag gccaggtga gcgccaggc cgacagcctg 2160  
cacgagcaca tcgccaacct ggccggcagc cccgccatca agaagggcat cctgcagacc 2220  
gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atgggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280  
atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacag ccgggagcgg 2340  
  
atgaagcggg tcgaggagg catcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa ggagcacccc 2400  
gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460  
gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggctga gcgactacga cgtggaccac 2520  
atcgtgcccc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtgct gaccgggagc 2580  
gacaagaacc ggggcaagag cgacaacgtg cccagcgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640  
aactactggc ggcagctgct gaacccaag ctgatcacc agcgggaagt cgacaacctg 2700  
accaaggcgg agcggggcgg cctgagcgag ctggacaagg ccggcttcat caagcggcag 2760  
  
ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcctggacag cggatgaac 2820  
accaagtacg acgagaacga caagctgatc cgggaggtga aggtgatcac cctgaagagc 2880  
aagctggtga ggcacttccg gaaggacttc cagttctaca aggtcggga gatcaacaac 2940  
taccaccagc cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgcct gatcaagaag 3000  
taccceaagc tggagagcga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060  
atgatcgcca agagcgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctacagc 3120  
aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc acctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180  
  
ccccgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggc ccgggacttc 3240  
gccaccgtgc ggaaggtgct gagcatgcc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300  
cagaccggcg gcttcagcaa ggagagcatc ctgccaagc ggaacagcga caagctgatc 3360  
gcccgaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgacagccc caccgtggcc 3420  
tacagcgtgc tggtggtggc caaggtggag aaggcaaga gcaagaagct gaagagcgtg 3480  
aaggagctgc tgggcatcac catcatggag cggagcagct tcgagaagaa cccatcgac 3540  
ttcctggagg ccaagggcta caaggaggtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgccaag 3600  
  
tacagcctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggccagcgc cggcgagctg 3660  
cagaaggga acgagctggc cctgccagc aagtacgtga acttctgta cctggccagc 3720  
cactacgaga agctgaaggg cagccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780

cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatca gcgagttcag caagcgggtg 3840  
atcctggccg acgccaacct ggacaaggig ctgagcgctt acaacaagca cgggacaag 3900  
cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960  
cccgcgcctt tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcggtagac cagcaccaag 4020

gaggtgctgg acgccacct gatccaccag agcatcaccg gcctgtacga gaccgggatc 4080  
gacctgagcc agctgggccc cgactga 4107

<210> 516  
<400> 516  
000  
<210> 517  
<400> 517  
000  
<210> 518  
<400> 518  
000  
<210> 519  
<400> 519  
000  
<210> 520  
<400> 520  
000  
<210> 521  
<400> 521  
000  
<210> 522  
<400> 522  
000  
<210> 523  
<400> 523  
000  
<210> 524  
<400> 524  
000  
<210> 525

<400> 525  
000  
<210> 526  
<400> 526  
000  
<210> 527  
  
<400> 527  
000  
<210> 528  
<400> 528  
000  
<210> 529  
<400> 529  
000  
<210> 530  
<400> 530  
000  
<210> 531  
<400> 531  
000  
<210> 532  
<400> 532  
000  
<210> 533  
<400> 533  
000  
<210> 534  
<400> 534  
000  
<210> 535  
<400> 535  
000  
<210> 536  
<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538

<400> 538

000

<210> 539

<400> 539

000

<210> 540

<400> 540

000

<210> 541

<400> 541

000

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<

400> 543

000

<210> 544

<400> 544

000

<210> 545

<400> 545

000

<210> 546

<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210> 548  
<400> 548  
000  
<210> 549  
<400> 549  
000  
<210> 550  
<400> 550  
000  
<210> 551  
<400> 551  
000  
<210> 552  
<400> 552  
000  
<210> 553  
<400> 553  
000  
<210> 554  
<400> 554  
000  
<210> 555  
<400> 555  
000  
<210> 556  
<400> 556  
000  
<210> 557  
<400> 557  
000  
<210> 558  
<400> 558  
000  
<210> 559  
<400

> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571  
000  
<210> 572  
<400> 572  
000  
<210> 573  
<400> 573  
000  
<210> 574  
<400> 574  
000  
<210> 575  
<400>  
575  
000  
<210> 576  
<400> 576  
000  
<210> 577  
<400> 577  
000  
<210> 578  
<400> 578  
000  
<210> 579  
<400> 579  
000  
<210> 580  
<400> 580  
000  
<210> 581  
<400> 581  
000  
<210> 582  
<400> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210> 587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 600

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1                    5

<210> 601

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 601

Pro Lys Lys Lys Arg Arg Val

1                    5

<210> 602

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 602

Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys

1                    5                    10                    15

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613

000

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<400> 615

000

<210> 616

<400> 616

000

<210> 617

<400> 617

000

<210> 618

<400> 618

000

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<400> 620

000

<210> 621

<400> 621

000

<210> 622

<400> 622

000

<210> 623

<400> 623

000

<210> 624

<400> 624

000

<210> 625

<

400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210> 634

<400> 634

000

<210> 635  
<400> 635  
000  
<210> 636  
<400> 636  
000  
<210> 637  
<400> 637  
000  
<210> 638  
<400> 638  
000  
<210> 639  
<400> 639  
000  
<210> 640  
<400> 640  
000  
<210> 641  
<400>  
> 641  
000  
<210> 642  
<400> 642  
000  
<210> 643  
<400> 643  
000  
<210> 644  
<400> 644  
000  
<210> 645  
<400> 645  
000  
<210> 646

<400> 646  
000  
<210> 647  
<400> 647  
000  
<210> 648  
<400> 648  
000  
<210> 649  
<400> 649  
000  
<210> 650  
<400> 650  
000  
<210> 651  
<400> 651  
000  
<210> 652  
<400> 652  
000  
<210> 653  
<400> 653  
000  
<210> 654  
<400> 654  
000  
<210> 655  
<400> 655  
000  
<210> 656  
<400> 656  
000  
<210> 657  
<400>  
657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681  
<400> 681  
000  
<210> 682  
<400> 682  
000  
<210> 683  
<400> 683  
000  
<210> 684  
<400> 684  
000  
<210> 685  
<400> 685  
000  
<210> 686  
<400> 686  
000  
<210> 687  
<400> 687  
000  
<210> 688  
<400> 688  
000  
<210> 689  
<400> 689  
000  
  
<210> 690  
<400> 690  
000  
<210> 691  
<400> 691  
000  
<210> 692

<400> 692  
000  
<210> 693  
<400> 693  
000  
<210> 694  
<400> 694  
000  
<210> 695  
<400> 695  
000  
<210> 696  
<400> 696  
000  
<210> 697  
<400> 697  
000  
<210> 698  
<400> 698  
000  
<210> 699  
<400> 699  
000  
<210> 700  
<400> 700  
000  
<210> 701  
<400> 701  
000  
<210> 702  
<400> 702  
000  
<210> 703  
<400> 703  
000  
<210> 704

<400> 704  
000  
<210> 705  
<400> 705  
000  
<  
210> 706  
<400> 706  
000  
<210> 707  
<400> 707  
000  
<210> 708  
<400> 708  
000  
<210> 709  
<400> 709  
000  
<210> 710  
<400> 710  
000  
<210> 711  
<400> 711  
000  
<210> 712  
<400> 712  
000  
<210> 713  
<400> 713  
000  
<210> 714  
<400> 714  
000  
<210> 715  
<400> 715

000

<210> 716

<400> 716

000

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210

> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727  
<400> 727  
000  
<210> 728  
<400> 728  
000  
<210> 729  
<400> 729  
000  
<210> 730  
<400> 730  
000  
<210> 731  
<400> 731  
000  
<210> 732  
<400> 732  
000  
<210> 733  
<400> 733  
000  
<210> 734  
<400> 734  
000  
<210> 735  
<400> 735  
000  
<210> 736  
<400> 736  
000  
<210> 737  
<400> 737  
000  
<210>  
738

<400> 738  
000  
<210> 739  
<400> 739  
000  
<210> 740  
<400> 740  
000  
<210> 741  
<400> 741  
000  
<210> 742  
<400> 742  
000  
<210> 743  
<400> 743  
000  
<210> 744  
<400> 744  
000  
<210> 745  
<400> 745  
000  
<210> 746  
<400> 746  
000  
<210> 747  
<400> 747  
000  
<210> 748  
<400> 748  
000  
<210> 749  
<400> 749  
000  
<210> 750

<400> 750  
000  
<210> 751  
<400> 751  
000  
<210> 752  
<400> 752  
000  
<210> 753  
<400> 753  
000  
<210> 754  
  
<400> 754  
000  
<210> 755  
<400> 755  
000  
<210> 756  
<400> 756  
000  
<210> 757  
<400> 757  
000  
<210> 758  
<400> 758  
000  
<210> 759  
<400> 759  
000  
<210> 760  
<400> 760  
000  
<210> 761  
<400> 761

000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<

400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773  
<400> 773  
000  
<210> 774  
<400> 774  
000  
<210> 775  
<400> 775  
000  
<210> 776  
<400> 776  
000  
<210> 777  
<400> 777  
000  
<210> 778  
<400> 778  
000  
<210> 779  
<400> 779  
000  
<210> 780  
<400> 780  
000  
<210> 781  
<400> 781  
000  
<210> 782  
<400> 782  
000  
<210> 783  
<400> 783  
000  
<210> 784  
<400> 784  
000

<210> 785  
<400> 785  
000  
<210> 786  
<400>  
> 786  
000  
<210> 787  
<400> 787  
000  
<210> 788  
<400> 788  
000  
<210> 789  
<400> 789  
000  
<210> 790  
<400> 790  
000  
<210> 791  
<400> 791  
000  
<210> 792  
<400> 792  
000  
<210> 793  
<400> 793  
000  
<210> 794  
<400> 794  
000  
<210> 795  
<400> 795  
000  
<210> 796

<400> 796  
000  
<210> 797  
<400> 797  
000  
<210> 798  
<400> 798  
000  
<210> 799  
<400> 799  
000  
<210> 800  
<400> 800  
000  
<210> 801  
<400> 801  
000  
<210> 802  
<400>  
802  
000  
<210> 803  
<400> 803  
000  
<210> 804  
<400> 804  
000  
<210> 805  
<400> 805  
000  
<210> 806  
<400> 806  
000  
<210> 807  
<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819  
<400> 819  
000  
<210> 820  
<400> 820  
000  
<210> 821  
<400> 821  
000  
<210> 822  
<400> 822  
000  
<210> 823  
<400> 823  
000  
<210> 824  
<400> 824  
000  
<210> 825  
<400> 825  
000  
<210> 826  
<400> 826  
000  
<210> 827  
<400> 827  
000  
<210> 828  
<400> 828  
000  
<210> 829  
<400> 829  
000  
<210> 830  
<400> 830  
000

<210> 831  
<400> 831  
000  
<210> 832  
<400> 832  
000  
<210> 833  
<400> 833  
000  
<210> 834  
<400> 834  
000  
  
<210> 835  
<400> 835  
000  
<210> 836  
<400> 836  
000  
<210> 837  
<400> 837  
000  
<210> 838  
<400> 838  
000  
<210> 839  
<400> 839  
000  
<210> 840  
<400> 840  
000  
<210> 841  
<400> 841  
000  
<210> 842

<400> 842  
000  
<210> 843  
<400> 843  
000  
<210> 844  
<400> 844  
000  
<210> 845  
<400> 845  
000  
<210> 846  
<400> 846  
000  
<210> 847  
<400> 847  
000  
<210> 848  
<400> 848  
000  
<210> 849  
<400> 849  
000  
<210> 850  
<400> 850  
000  
<  
210> 851  
<400> 851  
000  
<210> 852  
<400> 852  
000  
<210> 853  
<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210>

> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877  
<400> 877  
000  
<210> 878  
<400> 878  
000  
<210> 879  
<400> 879  
000  
<210> 880  
<400> 880  
000  
<210> 881  
<400> 881  
000  
<210> 882  
<400> 882  
000  
<210>  
883  
<400> 883  
000  
<210> 884  
<400> 884  
000  
<210> 885  
<400> 885  
000  
<210> 886  
<400> 886  
000  
<210> 887  
<400> 887  
000  
<210> 888

<400> 888  
000  
<210> 889  
<400> 889  
000  
<210> 890  
<400> 890  
000  
<210> 891  
<400> 891  
000  
<210> 892  
<400> 892  
000  
<210> 893  
<400> 893  
000  
<210> 894  
<400> 894  
000  
<210> 895  
<400> 895  
000  
<210> 896  
<400> 896  
000  
<210> 897  
<400> 897  
000  
<210> 898  
<400> 898  
000  
<210> 899  
  
<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<

400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923  
<400> 923  
000  
<210> 924  
<400> 924  
000  
<210> 925  
<400> 925  
000  
<210> 926  
<400> 926  
000  
<210> 927  
<400> 927  
000  
<210> 928  
<400> 928  
000  
<210> 929  
<400> 929  
000  
<210> 930  
<400> 930  
000  
<210> 931  
<400>  
> 931  
000  
<210> 932  
<400> 932  
000  
<210> 933  
<400> 933  
000  
<210> 934

<400> 934  
000  
<210> 935  
<400> 935  
000  
<210> 936  
<400> 936  
000  
<210> 937  
<400> 937  
000  
<210> 938  
<400> 938  
000  
<210> 939  
<400> 939  
000  
<210> 940  
<400> 940  
000  
<210> 941  
<400> 941  
000  
<210> 942  
<400> 942  
000  
<210> 943  
<400> 943  
000  
<210> 944  
<400> 944  
000  
<210> 945  
<400> 945  
000  
<210> 946

<400> 946  
000  
<210> 947  
<400>  
947  
000  
<210> 948  
<400> 948  
000  
<210> 949  
<400> 949  
000  
<210> 950  
<400> 950  
000  
<210> 951  
<400> 951  
000  
<210> 952  
<400> 952  
000  
<210> 953  
<400> 953  
000  
<210> 954  
<400> 954  
000  
<210> 955  
<400> 955  
000  
<210> 956  
<400> 956  
000  
<210> 957  
<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964

000

<210> 965

<400> 965

000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967

000

<210> 968

<400> 968

000

<210> 969  
<400> 969  
000  
<210> 970  
<400> 970  
000  
<210> 971  
<400> 971  
000  
<210> 972  
<400> 972  
000  
<210> 973  
<400> 973  
000  
<210> 974  
<400> 974  
000  
<210> 975  
<400> 975  
000  
<210> 976  
<400> 976  
000  
<210> 977  
<400> 977  
000  
<210> 978  
<400> 978  
000  
<210> 979  
<400> 979  
000  
  
<210> 980

<400> 980  
000  
<210> 981  
<400> 981  
000  
<210> 982  
<400> 982  
000  
<210> 983  
<400> 983  
000  
<210> 984  
<400> 984  
000  
<210> 985  
<400> 985  
000  
<210> 986  
<400> 986  
000  
<210> 987  
<400> 987  
000  
<210> 988  
<400> 988  
000  
<210> 989  
<400> 989  
000  
<210> 990  
<400> 990  
000  
<210> 991  
<400> 991  
000  
<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<

210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1001

acauagaccu accuuaauca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1002  
 <400> 1002  
 000  
 <210> 1003  
 <400> 1003  
 000  
 <210> 1004  
 <400> 1004  
  
 000  
 <210> 1005  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1005  
 ccuaucauac agugcuuaug guuuuagagc uagaaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1006  
 <400> 1006  
 000  
 <210> 1007  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1007  
 uagaccuacc uaaaucaugg guuuuagagc uagaaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
  
 <210> 1008  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 1008  
 uacagagagu ccaauagccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1009  
 <400> 1009  
 000

<210> 1010  
 <400> 1010  
 000

<210> 1011  
 <400> 1011  
 000

<210> 1012  
 <400> 1012  
 000

<210> 1013  
 <400> 1013  
 000

<210> 1014  
 <211> 99  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic

<400> 1014  
 uacacuuugg gggauccaaa uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuaagucc 60  
 guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1015  
 <400> 1015  
 000

<210> 1016  
 <400> 1016  
 000

<210> 1017  
 <400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 1023

uauuuuuuuu agugccugua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<211> 99  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1027  
 cuuuaucaagu ccuaaaacu uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60  
 guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1028  
 <400> 1028  
 000  
 <210> 1029  
 <400> 1029  
 000  
 <210> 1030  
 <400> 1030  
 000  
 <210> 1031  
 <400> 1031  
 000  
 <210> 1032  
 <211> 99  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1032  
 uuuagggacu gauaaagaua uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60  
 guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1033  
 <400> 1033  
 000  
 <210> 1034  
 <400> 1034  
 000  
 <210> 1035

<400> 1035  
000  
<210> 1036  
<  
400> 1036  
000  
<210> 1037  
<400> 1037  
000  
<210> 1038  
<400> 1038  
000  
<210> 1039  
<400> 1039  
000  
<210> 1040  
<400> 1040  
000  
<210> 1041  
<400> 1041  
000  
<210> 1042  
<400> 1042  
000  
<210> 1043  
<400> 1043  
000  
<210> 1044  
<400> 1044  
000  
<210> 1045  
<211> 99  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic

<400> 1045  
 ccuaaucau gguggaaacu uuuuagagcu agaaauagca aguuuuuuuaggcuagucc 60  
 guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1046  
 <400> 1046  
 000  
 <210> 1047  
 <400> 1047  
 000  
 <210> 1048  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1048  
 gaaggugacu cugacuucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuuuuuu aaggcuaguc 60  
 cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1049  
 <400> 1049  
 000  
 <210> 1050  
 <400> 1050  
 000  
 <210> 1051  
 <400> 1051  
 000  
 <210> 1052  
 <400> 1052  
 000  
 <210> 1053  
 <400> 1053  
 000  
 <210> 1054

<400> 1054  
 000  
 <210> 1055  
 <400> 1055  
 000  
 <210> 1056  
 <400> 1056  
 000  
 <210> 1057  
 <400> 1057  
 000  
 <210> 1058  
 <400> 1058  
 000  
 <210> 1059  
 <400> 1059  
 000  
 <210> 1060  
 <400> 1060  
 000  
 <210> 1061  
 <400> 1061  
 000  
 <210> 1062  
 <400> 1062  
 000  
 <210> 1063  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1063  
 cgguuuauua accccaagug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1064  
 <400> 1064  
 000  
 <210> 1065  
 <400> 1065  
 000  
 <210> 1066  
 <400> 1066  
 000  
 <210> 1067  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1067  
 accgcgaugg gugagcccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1068  
 <400> 1068  
 000  
 <210> 1069  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1069  
 accgcacgcu ucagugccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1070  
 <400> 1070  
 000  
 <210> 1071  
 <211> 100  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1071  
 guguaaguau agccuccuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1072  
 <400> 1072  
 000  
 <210> 1073  
 <400> 1073  
 000  
 <210> 1074  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 ><223> Synthetic  
 <400> 1074  
 ggaaaggcca gccccacuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1075  
 <400> 1075  
 000  
 <210> 1076  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1076  
 ugccacaaag cucgagccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1077  
 <211> 100  
 <212>  
 > RNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1077  
 gguguaagua uagccuccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1078  
 <211> 99  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1078  
 uccugagggc ucacccaucg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aaggcuagucc 60  
 guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99  
 <210> 1079  
 <211> 100  
  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1079  
 aggaaaggcc agccccacuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 1080  
 <400> 1080  
 000  
 <210> 1081  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 1081  
 gaggaaggc cagccccacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
  
 <210> 1082

<400> 1082  
000  
<210> 1083  
<400> 1083  
000  
<210> 1084  
<400> 1084  
000  
<210> 1085  
<400> 1085  
000  
<210> 1086  
<400> 1086  
000  
<210> 1087  
<400> 1087  
000  
<210> 1088  
<400> 1088  
000  
<210> 1089  
<400> 1089  
000  
<210> 1090  
<400> 1090  
000  
<210> 1091  
<400> 1091  
000  
<210> 1092  
<400> 1092  
000  
<210> 1093  
<400> 1093  
000  
<210> 1094

<400> 1094  
000  
<210> 1095  
<400> 1095  
000  
<210> 1096  
<400> 1096  
000  
<210  
> 1097  
<400> 1097  
000  
<210> 1098  
<400> 1098  
000  
<210> 1099  
<400> 1099  
000  
<210> 1100  
<400> 1100  
000  
<210> 1101  
<400> 1101  
000  
<210> 1102  
<400> 1102  
000  
<210> 1103  
<400> 1103  
000  
<210> 1104  
<400> 1104  
000  
<210> 1105  
<400> 1105

000

<210> 1106

<400> 1106

000

<210> 1107

<400> 1107

000

<210> 1108

<400> 1108

000

<210> 1109

<400> 1109

000

<210> 1110

<400> 1110

000

<210> 1111

<400> 1111

000

<210> 1112

<400> 1112

000

<210> 1113

<400> 1113

000

<210> 1114

<400> 1114

000

<210> 1115

<400> 1115

000

<210> 1116

<400> 1116

000

<210> 1117  
<400> 1117  
000  
<210> 1118  
<400> 1118  
000  
<210> 1119  
<400> 1119  
000  
<210> 1120  
<400> 1120  
000  
<210> 1121  
<400> 1121  
000  
<210> 1122  
<400> 1122  
000  
<210> 1123  
<400> 1123  
000  
<210> 1124  
<400> 1124  
000  
<210> 1125  
<400> 1125  
000  
<210> 1126  
<400> 1126  
000  
<210> 1127  
<400>  
> 1127  
000  
<210> 1128

<400> 1128  
000  
<210> 1129  
<400> 1129  
000  
<210> 1130  
<400> 1130  
000  
<210> 1131  
<400> 1131  
000  
<210> 1132  
<400> 1132  
000  
<210> 1133  
<400> 1133  
000  
<210> 1134  
<400> 1134  
000  
<210> 1135  
<400> 1135  
000  
<210> 1136  
<400> 1136  
000  
<210> 1137  
<400> 1137  
000  
<210> 1138  
<400> 1138  
000  
<210> 1139  
<400> 1139  
000  
<210> 1140

<400> 1140  
000  
<210> 1141  
<400> 1141  
000  
<210> 1142  
<400> 1142  
  
000  
<210> 1143  
<400> 1143  
000  
<210> 1144  
<400> 1144  
000  
<210> 1145  
<400> 1145  
000  
<210> 1146  
<400> 1146  
000  
<210> 1147  
<400> 1147  
000  
<210> 1148  
<400> 1148  
000  
<210> 1149  
<400> 1149  
000  
<210> 1150  
<400> 1150  
000  
<210> 1151  
<400> 1151

000

<210> 1152

<400> 1152

000

<210> 1153

<400> 1153

000

<210> 1154

<400> 1154

000

<210> 1155

<400> 1155

000

<210> 1156

<400> 1156

000

<210> 1157

<400> 1157

000

<210> 1158

<400> 1158

000

<210> 1159

<400> 1159

000

<210> 1160

<400> 1160

000

<210> 1161

<400> 1161

000

<210> 1162

<400> 1162

000

<210> 1163  
<400> 1163  
000  
<210> 1164  
<400> 1164  
000  
<210> 1165  
<400> 1165  
000  
<210> 1166  
<400> 1166  
000  
<210> 1167  
<400> 1167  
000  
<210> 1168  
<400> 1168  
000  
<210> 1169  
<400> 1169  
000  
<210> 1170  
<400> 1170  
000  
<210> 1171  
<400> 1171  
000  
<210> 1172  
<400> 1172  
000  
<210  
> 1173  
<400> 1173  
000  
<210> 1174

<400> 1174  
000  
<210> 1175  
<400> 1175  
000  
<210> 1176  
<400> 1176  
000  
<210> 1177  
<400> 1177  
000  
<210> 1178  
<400> 1178  
000  
<210> 1179  
<400> 1179  
000  
<210> 1180  
<400> 1180  
000  
<210> 1181  
<400> 1181  
000  
<210> 1182  
<400> 1182  
000  
<210> 1183  
<400> 1183  
000  
<210> 1184  
<400> 1184  
000  
<210> 1185  
<400> 1185  
000  
<210> 1186

<400> 1186  
000  
<210> 1187  
<400> 1187  
000  
<210> 1188  
  
<400> 1188  
000  
<210> 1189  
<400> 1189  
000  
<210> 1190  
<400> 1190  
000  
<210> 1191  
<400> 1191  
000  
<210> 1192  
<400> 1192  
000  
<210> 1193  
<400> 1193  
000  
<210> 1194  
<400> 1194  
000  
<210> 1195  
<400> 1195  
000  
<210> 1196  
<400> 1196  
000  
<210> 1197  
<400> 1197

000

<210> 1198

<400> 1198

000

<210> 1199

<400> 1199

000

<210> 1200

<400> 1200

000

<210> 1201

<400> 1201

000

<210> 1202

<400> 1202

000

<210> 1203

<400

> 1203

000

<210> 1204

<400> 1204

000

<210> 1205

<400> 1205

000

<210> 1206

<400> 1206

000

<210> 1207

<400> 1207

000

<210> 1208

<400> 1208

000

<210> 1209  
<400> 1209  
000  
<210> 1210  
<400> 1210  
000  
<210> 1211  
<400> 1211  
000  
<210> 1212  
<400> 1212  
000  
<210> 1213  
<400> 1213  
000  
<210> 1214  
<400> 1214  
000  
<210> 1215  
<400> 1215  
000  
<210> 1216  
<400> 1216  
000  
<210> 1217  
<400> 1217  
000  
<210> 1218  
<400> 1218  
000  
<210> 1219  
<400> 1219  
000  
<210> 1220

<400> 1220  
000  
<210> 1221  
<400> 1221  
000  
<210> 1222  
<400> 1222  
000  
<210> 1223  
<400> 1223  
000  
<210> 1224  
<400> 1224  
000  
<210> 1225  
<400> 1225  
000  
<210> 1226  
<400> 1226  
000  
<210> 1227  
<400> 1227  
000  
<210> 1228  
<400> 1228  
000  
<210> 1229  
<400> 1229  
000  
<210> 1230  
<400> 1230  
000  
<210> 1231  
<400> 1231  
000  
<210> 1232

<400> 1232  
000  
<210> 1233  
<400> 1233  
000  
  
<210> 1234  
<400> 1234  
000  
<210> 1235  
<400> 1235  
000  
<210> 1236  
<400> 1236  
000  
<210> 1237  
<400> 1237  
000  
<210> 1238  
<400> 1238  
000  
<210> 1239  
<400> 1239  
000  
<210> 1240  
<400> 1240  
000  
<210> 1241  
<400> 1241  
000  
<210> 1242  
<400> 1242  
000  
<210> 1243  
<400> 1243

000

<210> 1244

<400> 1244

000

<210> 1245

<400> 1245

000

<210> 1246

<400> 1246

000

<210> 1247

<400> 1247

000

<210> 1248

<400> 1248

000

<210

> 1249

<400> 1249

000

<210> 1250

<400> 1250

000

<210> 1251

<400> 1251

000

<210> 1252

<400> 1252

000

<210> 1253

<400> 1253

000

<210> 1254

<400> 1254

000

<210> 1255  
<400> 1255  
000  
<210> 1256  
<400> 1256  
000  
<210> 1257  
<400> 1257  
000  
<210> 1258  
<400> 1258  
000  
<210> 1259  
<400> 1259  
000  
<210> 1260  
<400> 1260  
000  
<210> 1261  
<400> 1261  
000  
<210> 1262  
<400> 1262  
000  
<210> 1263  
<400> 1263  
000  
<210> 1264  
  
<400> 1264  
000  
<210> 1265  
<400> 1265  
000  
<210> 1266

<400> 1266  
000  
<210> 1267  
<400> 1267  
000  
<210> 1268  
<400> 1268  
000  
<210> 1269  
<400> 1269  
000  
<210> 1270  
<400> 1270  
000  
<210> 1271  
<400> 1271  
000  
<210> 1272  
<400> 1272  
000  
<210> 1273  
<400> 1273  
000  
<210> 1274  
<400> 1274  
000  
<210> 1275  
<400> 1275  
000  
<210> 1276  
<400> 1276  
000  
<210> 1277  
<400> 1277  
000  
<210> 1278

<400> 1278  
000  
<210> 1279  
<400>  
> 1279  
000  
<210> 1280  
<400> 1280  
000  
<210> 1281  
<400> 1281  
000  
<210> 1282  
<400> 1282  
000  
<210> 1283  
<400> 1283  
000  
<210> 1284  
<400> 1284  
000  
<210> 1285  
<400> 1285  
000  
<210> 1286  
<400> 1286  
000  
<210> 1287  
<400> 1287  
000  
<210> 1288  
<400> 1288  
000  
<210> 1289  
<400> 1289

000

<210> 1290

<400> 1290

000

<210> 1291

<400> 1291

000

<210> 1292

<400> 1292

000

<210> 1293

<400> 1293

000

<210> 1294

<400> 1294

000

<210> 1295

<400> 1295

000

<210> 1296

<400> 1296

000

<210> 1297

<400> 1297

000

<210> 1298

<400> 1298

000

<210> 1299

<400> 1299

000

<210> 1300

<400> 1300

000

<210> 1301  
<400> 1301  
000  
<210> 1302  
<400> 1302  
000  
<210> 1303  
<400> 1303  
000  
<210> 1304  
<400> 1304  
000  
<210> 1305  
<400> 1305  
000  
<210> 1306  
<400> 1306  
000  
<210> 1307  
<400> 1307  
000  
<210> 1308  
<400> 1308  
000  
<210> 1309  
<400> 1309  
000  
  
<210> 1310  
<400> 1310  
000  
<210> 1311  
<400> 1311  
000  
<210> 1312

<400> 1312  
000  
<210> 1313  
<400> 1313  
000  
<210> 1314  
<400> 1314  
000  
<210> 1315  
<400> 1315  
000  
<210> 1316  
<400> 1316  
000  
<210> 1317  
<400> 1317  
000  
<210> 1318  
<400> 1318  
000  
<210> 1319  
<400> 1319  
000  
<210> 1320  
<400> 1320  
000  
<210> 1321  
<400> 1321  
000  
<210> 1322  
<400> 1322  
000  
<210> 1323  
<400> 1323  
000  
<210> 1324

<400> 1324  
000  
<210  
> 1325  
<400> 1325  
000  
<210> 1326  
<400> 1326  
000  
<210> 1327  
<400> 1327  
000  
<210> 1328  
<400> 1328  
000  
<210> 1329  
<400> 1329  
000  
<210> 1330  
<400> 1330  
000  
<210> 1331  
<400> 1331  
000  
<210> 1332  
<400> 1332  
000  
<210> 1333  
<400> 1333  
000  
<210> 1334  
<400> 1334  
000  
<210> 1335  
<400> 1335

000

<210> 1336

<400> 1336

000

<210> 1337

<400> 1337

000

<210> 1338

<400> 1338

000

<210> 1339

<400> 1339

000

<210> 1340

<400> 1340

000

<210> 1341

<400> 1341

000

<210> 1342

<400> 1342

000

<210> 1343

<400> 1343

000

<210> 1344

<400> 1344

000

<210> 1345

<400> 1345

000

<210> 1346

<400> 1346

000

<210> 1347  
<400> 1347  
000  
<210> 1348  
<400> 1348  
000  
<210> 1349  
<400> 1349  
000  
<210> 1350  
<400> 1350  
000  
<210> 1351  
<400> 1351  
000  
<210> 1352  
<400> 1352  
000  
<210> 1353  
<400> 1353  
000  
<210> 1354  
<400> 1354  
000  
<210> 1355  
<400>  
> 1355  
000  
<210> 1356  
<400> 1356  
000  
<210> 1357  
<400> 1357  
000  
<210> 1358

<400> 1358  
000  
<210> 1359  
<400> 1359  
000  
<210> 1360  
<400> 1360  
000  
<210> 1361  
<400> 1361  
000  
<210> 1362  
<400> 1362  
000  
<210> 1363  
<400> 1363  
000  
<210> 1364  
<400> 1364  
000  
<210> 1365  
<400> 1365  
000  
<210> 1366  
<400> 1366  
000  
<210> 1367  
<400> 1367  
000  
<210> 1368  
<400> 1368  
000  
<210> 1369  
<400> 1369  
000  
<210> 1370

<400> 1370

000

<210> 1371

<400> 1371

000

<210> 1372

<400> 1372

000

<210> 1373

<400> 1373

000

<210> 1374

<400> 1374

000

<210> 1375

<400> 1375

000

<210> 1376

<400> 1376

000

<210> 1377

<400> 1377

000

<210> 1378

<400> 1378

000

<210> 1379

<400> 1379

000

<210> 1380

<400> 1380

000

<210> 1381

<400> 1381

000

<210> 1382

<400> 1382

000

<210> 1383

<400> 1383

000

<210> 1384

<400> 1384

000

<210> 1385

<400> 1385

000

<210> 1386

<400> 1386

000

<210> 1387

<400> 1387

000

<210> 1388

<400> 1388

000

<210> 1389

<400> 1389

000

<210> 1390

<400> 1390

000

<210> 1391

<400> 1391

000

<210> 1392

<400> 1392

000

<210> 1393  
<400> 1393  
000  
<210> 1394  
<400> 1394  
000  
<210> 1395  
<400> 1395  
000  
<210> 1396  
<400> 1396  
000  
<210> 1397  
<400> 1397  
000  
<210> 1398  
<400> 1398  
000  
<210> 1399  
<400> 1399  
000  
<210> 1400  
<400> 1400  
000  
<210  
> 1401  
<400> 1401  
000  
<210> 1402  
<400> 1402  
000  
<210> 1403  
<400> 1403  
000  
<210> 1404

<400> 1404  
000  
<210> 1405  
<400> 1405  
000  
<210> 1406  
<400> 1406  
000  
<210> 1407  
<400> 1407  
000  
<210> 1408  
<400> 1408  
000  
<210> 1409  
<400> 1409  
000  
<210> 1410  
<400> 1410  
000  
<210> 1411  
<400> 1411  
000  
<210> 1412  
<400> 1412  
000  
<210> 1413  
<400> 1413  
000  
<210> 1414  
<400> 1414  
000  
<210> 1415  
<400> 1415  
000

<210> 1416  
  
<400> 1416  
000  
<210> 1417  
<400> 1417  
000  
<210> 1418  
<400> 1418  
000  
<210> 1419  
<400> 1419  
000  
<210> 1420  
<400> 1420  
000  
<210> 1421  
<400> 1421  
000  
<210> 1422  
<400> 1422  
000  
<210> 1423  
<400> 1423  
000  
<210> 1424  
<400> 1424  
000  
<210> 1425  
<400> 1425  
000  
<210> 1426  
<400> 1426  
000  
<210> 1427

<400> 1427  
000  
<210> 1428  
<400> 1428  
000  
<210> 1429  
<400> 1429  
000  
<210> 1430  
<400> 1430  
000  
<210> 1431  
<400  
> 1431  
000  
<210> 1432  
<400> 1432  
000  
<210> 1433  
<400> 1433  
000  
<210> 1434  
<400> 1434  
000  
<210> 1435  
<400> 1435  
000  
<210> 1436  
<400> 1436  
000  
<210> 1437  
<400> 1437  
000  
<210> 1438  
<400> 1438

000

<210> 1439

<400> 1439

000

<210> 1440

<400> 1440

000

<210> 1441

<400> 1441

000

<210> 1442

<400> 1442

000

<210> 1443

<400> 1443

000

<210> 1444

<400> 1444

000

<210> 1445

<400> 1445

000

<210> 1446

<400> 1446

000

<210> 1447

<400> 1447

000

<210> 1448

<400> 1448

000

<210> 1449

<400> 1449

000

<210> 1450  
<400> 1450  
000  
<210> 1451  
<400> 1451  
000  
<210> 1452  
<400> 1452  
000  
<210> 1453  
<400> 1453  
000  
<210> 1454  
<400> 1454  
000  
<210> 1455  
<400> 1455  
000  
<210> 1456  
<400> 1456  
000  
<210> 1457  
<400> 1457  
000  
<210> 1458  
<400> 1458  
000  
<210> 1459  
<400> 1459  
000  
<210> 1460  
<400> 1460  
000  
<210> 1461  
<400> 1461

000

<210> 1462

<400> 1462

000

<210> 1463

<400> 1463

000

<210> 1464

<400> 1464

000

<210> 1465

<400> 1465

000

<210> 1466

<400> 1466

000

<210> 1467

<400> 1467

000

<210> 1468

<400> 1468

000

<210> 1469

<400> 1469

000

<210> 1470

<400> 1470

000

<210> 1471

<400> 1471

000

<210> 1472

<400> 1472

000

<210> 1473  
<400> 1473  
000  
<210> 1474  
<400> 1474  
000  
<210> 1475  
<400> 1475  
000  
<210> 1476  
<400> 1476  
000  
<210  
> 1477  
<400> 1477  
000  
<210> 1478  
<400> 1478  
000  
<210> 1479  
<400> 1479  
000  
<210> 1480  
<400> 1480  
000  
<210> 1481  
<400> 1481  
000  
<210> 1482  
<400> 1482  
000  
<210> 1483  
<400> 1483  
000  
<210> 1484

<400> 1484  
000  
<210> 1485  
<400> 1485  
000  
<210> 1486  
<400> 1486  
000  
<210> 1487  
<400> 1487  
000  
<210> 1488  
<400> 1488  
000  
<210> 1489  
<400> 1489  
000  
<210> 1490  
<400> 1490  
000  
<210> 1491  
<400> 1491  
000  
<210> 1492  
  
<400> 1492  
000  
<210> 1493  
<400> 1493  
000  
<210> 1494  
<400> 1494  
000  
<210> 1495  
<400> 1495

000

<210> 1496

<400> 1496

000

<210> 1497

<400> 1497

000

<210> 1498

<400> 1498

000

<210> 1499

<400> 1499

000

<210> 1500

<400> 1500

000

<210> 1501

<400> 1501

000

<210> 1502

<400> 1502

000

<210> 1503

<400> 1503

000

<210> 1504

<400> 1504

000

<210> 1505

<400> 1505

000

<210> 1506

<400> 1506

000

<210> 1507

<400

> 1507

000

<210> 1508

<400> 1508

000

<210> 1509

<400> 1509

000

<210> 1510

<400> 1510

000

<210> 1511

<400> 1511

000

<210> 1512

<400> 1512

000

<210> 1513

<400> 1513

000

<210> 1514

<400> 1514

000

<210> 1515

<400> 1515

000

<210> 1516

<400> 1516

000

<210> 1517

<400> 1517

000

<210> 1518

<400> 1518

000

<210> 1519

<400> 1519

000

<210> 1520

<400> 1520

000

<210> 1521

<400> 1521

000

<210> 1522

<400> 1522

000

<210> 1523

<400> 1523

000

<210> 1524

<400> 1524

000

<210> 1525

<400> 1525

000

<210> 1526

<400> 1526

000

<210> 1527

<400> 1527

000

<210> 1528

<400> 1528

000

<210> 1529

<400> 1529

000

<210> 1530  
<400> 1530  
000  
<210> 1531  
<400> 1531  
000  
<210> 1532  
<400> 1532  
000  
<210> 1533  
<400> 1533  
000  
<210> 1534  
<400> 1534  
000  
<210> 1535  
<400> 1535  
000  
<210> 1536  
<400> 1536  
000  
<210> 1537  
<400> 1537  
000  
  
<210> 1538  
<400> 1538  
000  
<210> 1539  
<400> 1539  
000  
<210> 1540  
<400> 1540  
000  
<210> 1541

<400> 1541  
000  
<210> 1542  
<400> 1542  
000  
<210> 1543  
<400> 1543  
000  
<210> 1544  
<400> 1544  
000  
<210> 1545  
<400> 1545  
000  
<210> 1546  
<400> 1546  
000  
<210> 1547  
<400> 1547  
000  
<210> 1548  
<400> 1548  
000  
<210> 1549  
<400> 1549  
000  
<210> 1550  
<400> 1550  
000  
<210> 1551  
<400> 1551  
000  
<210> 1552  
<400> 1552  
000

<210

> 1553

<400> 1553

000

<210> 1554

<400> 1554

000

<210> 1555

<400> 1555

000

<210> 1556

<400> 1556

000

<210> 1557

<400> 1557

000

<210> 1558

<400> 1558

000

<210> 1559

<400> 1559

000

<210> 1560

<400> 1560

000

<210> 1561

<400> 1561

000

<210> 1562

<400> 1562

000

<210> 1563

<400> 1563

000

<210> 1564

<400> 1564  
000  
<210> 1565  
<400> 1565  
000  
<210> 1566  
<400> 1566  
000  
<210> 1567  
<400> 1567  
000  
<210> 1568  
  
<400> 1568  
000  
<210> 1569  
<400> 1569  
000  
<210> 1570  
<400> 1570  
000  
<210> 1571  
<400> 1571  
000  
<210> 1572  
<400> 1572  
000  
<210> 1573  
<400> 1573  
000  
<210> 1574  
<400> 1574  
000  
<210> 1575  
<400> 1575

000

<210> 1576

<400> 1576

000

<210> 1577

<400> 1577

000

<210> 1578

<400> 1578

000

<210> 1579

<400> 1579

000

<210> 1580

<400> 1580

000

<210> 1581

<400> 1581

000

<210> 1582

<400> 1582

000

<210> 1583

<400

> 1583

000

<210> 1584

<400> 1584

000

<210> 1585

<400> 1585

000

<210> 1586

<400> 1586

000

<210> 1587  
<400> 1587  
000  
<210> 1588  
<400> 1588  
000  
<210> 1589  
<400> 1589  
000  
<210> 1590  
<400> 1590  
000  
<210> 1591  
<400> 1591  
000  
<210> 1592  
<400> 1592  
000  
<210> 1593  
<400> 1593  
000  
<210> 1594  
<400> 1594  
000  
<210> 1595  
<400> 1595  
000  
<210> 1596  
<400> 1596  
000  
<210> 1597  
<400> 1597  
000  
<210> 1598

<400> 1598

000

<210> 1599

<400> 1599

000

<210> 1600

<400> 1600

000

<210> 1601

<400> 1601

000

<210> 1602

<400> 1602

000

<210> 1603

<400> 1603

000

<210> 1604

<400> 1604

000

<210> 1605

<400> 1605

000

<210> 1606

<400> 1606

000

<210> 1607

<400> 1607

000

<210> 1608

<400> 1608

000

<210> 1609

<400> 1609

000

<210> 1610

<400> 1610

000

<210> 1611

<400> 1611

000

<210> 1612

<400> 1612

000

<210> 1613

<400> 1613

000

<210> 1614

<400> 1614

000

<210> 1615

<400> 1615

000

<210> 1616

<400> 1616

000

<210> 1617

<400> 1617

000

<210> 1618

<400> 1618

000

<210> 1619

<400> 1619

000

<210> 1620

<400> 1620

000

<210> 1621  
<400> 1621  
000  
<210> 1622  
<400> 1622  
000  
<210> 1623  
<400> 1623  
000  
<210> 1624  
<400> 1624  
000  
<210> 1625  
<400> 1625  
000  
<210> 1626  
<400> 1626  
000  
<210> 1627  
<400> 1627  
000  
<210> 1628  
<400> 1628  
000  
<210  
> 1629  
<400> 1629  
000  
<210> 1630  
<400> 1630  
000  
<210> 1631  
<400> 1631  
000  
<210> 1632

<400> 1632  
000  
<210> 1633  
<400> 1633  
000  
<210> 1634  
<400> 1634  
000  
<210> 1635  
<400> 1635  
000  
<210> 1636  
<400> 1636  
000  
<210> 1637  
<400> 1637  
000  
<210> 1638  
<400> 1638  
000  
<210> 1639  
<400> 1639  
000  
<210> 1640  
<400> 1640  
000  
<210> 1641  
<400> 1641  
000  
<210> 1642  
<400> 1642  
000  
<210> 1643  
<400> 1643  
000

<210> 1644  
  
<400> 1644  
000  
<210> 1645  
<400> 1645  
000  
<210> 1646  
<400> 1646  
000  
<210> 1647  
<400> 1647  
000  
<210> 1648  
<400> 1648  
000  
<210> 1649  
<400> 1649  
000  
<210> 1650  
<400> 1650  
000  
<210> 1651  
<400> 1651  
000  
<210> 1652  
<400> 1652  
000  
<210> 1653  
<400> 1653  
000  
<210> 1654  
<400> 1654  
000  
<210> 1655

<400> 1655  
000  
<210> 1656  
<400> 1656  
000  
<210> 1657  
<400> 1657  
000  
<210> 1658  
<400> 1658  
000  
<210> 1659  
<400  
> 1659  
000  
<210> 1660  
<400> 1660  
000  
<210> 1661  
<400> 1661  
000  
<210> 1662  
<400> 1662  
000  
<210> 1663  
<400> 1663  
000  
<210> 1664  
<400> 1664  
000  
<210> 1665  
<400> 1665  
000  
<210> 1666  
<400> 1666

000

<210> 1667

<400> 1667

000

<210> 1668

<400> 1668

000

<210> 1669

<400> 1669

000

<210> 1670

<400> 1670

000

<210> 1671

<400> 1671

000

<210> 1672

<400> 1672

000

<210> 1673

<400> 1673

000

<210> 1674

<400> 1674

000

<210> 1675

<400> 1675

000

<210> 1676

<400> 1676

000

<210> 1677

<400> 1677

000

<210> 1678  
<400> 1678  
000  
<210> 1679  
<400> 1679  
000  
<210> 1680  
<400> 1680  
000  
<210> 1681  
<400> 1681  
000  
<210> 1682  
<400> 1682  
000  
<210> 1683  
<400> 1683  
000  
<210> 1684  
<400> 1684  
000  
<210> 1685  
<400> 1685  
000  
<210> 1686  
<400> 1686  
000  
<210> 1687  
<400> 1687  
000  
<210> 1688  
<400> 1688  
000  
<210> 1689  
<400> 1689

000

<210> 1690

<400> 1690

000

<210> 1691

<400> 1691

000

<210> 1692

<400> 1692

000

<210> 1693

<400> 1693

000

<210> 1694

<400> 1694

000

<210> 1695

<400> 1695

000

<210> 1696

<400> 1696

000

<210> 1697

<400> 1697

000

<210> 1698

<400> 1698

000

<210> 1699

<400> 1699

000

<210> 1700

<400> 1700

000

<210> 1701  
<400> 1701  
000  
<210> 1702  
<400> 1702  
000  
<210> 1703  
<400> 1703  
000  
<210> 1704  
<400> 1704  
000  
<210  
> 1705  
<400> 1705  
000  
<210> 1706  
<400> 1706  
000  
<210> 1707  
<400> 1707  
000  
<210> 1708  
<400> 1708  
000  
<210> 1709  
<400> 1709  
000  
<210> 1710  
<400> 1710  
000  
<210> 1711  
<400> 1711  
000  
<210> 1712

<400> 1712  
000  
<210> 1713  
<400> 1713  
000  
<210> 1714  
<400> 1714  
000  
<210> 1715  
<400> 1715  
000  
<210> 1716  
<400> 1716  
000  
<210> 1717  
<400> 1717  
000  
<210> 1718  
<400> 1718  
000  
<210> 1719  
<400> 1719  
000  
<210> 1720  
  
<400> 1720  
000  
<210> 1721  
<400> 1721  
000  
<210> 1722  
<400> 1722  
000  
<210> 1723  
<400> 1723

000

<210> 1724

<400> 1724

000

<210> 1725

<400> 1725

000

<210> 1726

<400> 1726

000

<210> 1727

<400> 1727

000

<210> 1728

<400> 1728

000

<210> 1729

<400> 1729

000

<210> 1730

<400> 1730

000

<210> 1731

<400> 1731

000

<210> 1732

<400> 1732

000

<210> 1733

<400> 1733

000

<210> 1734

<400> 1734

000

<210> 1735

<400

> 1735

000

<210> 1736

<400> 1736

000

<210> 1737

<400> 1737

000

<210> 1738

<400> 1738

000

<210> 1739

<400> 1739

000

<210> 1740

<400> 1740

000

<210> 1741

<400> 1741

000

<210> 1742

<400> 1742

000

<210> 1743

<400> 1743

000

<210> 1744

<400> 1744

000

<210> 1745

<400> 1745

000

<210> 1746

<400> 1746

000

<210> 1747

<400> 1747

000

<210> 1748

<400> 1748

000

<210> 1749

<400> 1749

000

<210> 1750

<400> 1750

000

<210> 1751

<400> 1751

000

<210> 1752

<400> 1752

000

<210> 1753

<400> 1753

000

<210> 1754

<400> 1754

000

<210> 1755

<400> 1755

000

<210> 1756

<400> 1756

000

<210> 1757

<400> 1757

000

<210> 1758  
<400> 1758  
000  
<210> 1759  
<400> 1759  
000  
<210> 1760  
<400> 1760  
000  
<210> 1761  
<400> 1761  
000  
<210> 1762  
<400> 1762  
000  
<210> 1763  
<400> 1763  
000  
<210> 1764  
<400> 1764  
000  
<210> 1765  
<400> 1765  
000  
  
<210> 1766  
<400> 1766  
000  
<210> 1767  
<400> 1767  
000  
<210> 1768  
<400> 1768  
000  
<210> 1769

<400> 1769  
000  
<210> 1770  
<400> 1770  
000  
<210> 1771  
<400> 1771  
000  
<210> 1772  
<400> 1772  
000  
<210> 1773  
<400> 1773  
000  
<210> 1774  
<400> 1774  
000  
<210> 1775  
<400> 1775  
000  
<210> 1776  
<400> 1776  
000  
<210> 1777  
<400> 1777  
000  
<210> 1778  
<400> 1778  
000  
<210> 1779  
<400> 1779  
000  
<210> 1780  
<400> 1780  
000

<210

> 1781

<400> 1781

000

<210> 1782

<400> 1782

000

<210> 1783

<400> 1783

000

<210> 1784

<400> 1784

000

<210> 1785

<400> 1785

000

<210> 1786

<400> 1786

000

<210> 1787

<400> 1787

000

<210> 1788

<400> 1788

000

<210> 1789

<400> 1789

000

<210> 1790

<400> 1790

000

<210> 1791

<400> 1791

000

<210> 1792

<400> 1792  
000  
<210> 1793  
<400> 1793  
000  
<210> 1794  
<400> 1794  
000  
<210> 1795  
<400> 1795  
000  
<210> 1796  
  
<400> 1796  
000  
<210> 1797  
<400> 1797  
000  
<210> 1798  
<400> 1798  
000  
<210> 1799  
<400> 1799  
000  
<210> 1800  
<400> 1800  
000  
<210> 1801  
<400> 1801  
000  
<210> 1802  
<400> 1802  
000  
<210> 1803  
<400> 1803

000

<210> 1804

<400> 1804

000

<210> 1805

<400> 1805

000

<210> 1806

<400> 1806

000

<210> 1807

<400> 1807

000

<210> 1808

<400> 1808

000

<210> 1809

<400> 1809

000

<210> 1810

<400> 1810

000

<210> 1811

<400

> 1811

000

<210> 1812

<400> 1812

000

<210> 1813

<400> 1813

000

<210> 1814

<400> 1814

000

<210> 1815  
<400> 1815  
000  
<210> 1816  
<400> 1816  
000  
<210> 1817  
<400> 1817  
000  
<210> 1818  
<400> 1818  
000  
<210> 1819  
<400> 1819  
000  
<210> 1820  
<400> 1820  
000  
<210> 1821  
<400> 1821  
000  
<210> 1822  
<400> 1822  
000  
<210> 1823  
<400> 1823  
000  
<210> 1824  
<400> 1824  
000  
<210> 1825  
<400> 1825  
000  
<210> 1826

<400> 1826

000

<210> 1827

<400> 1827

000

<210> 1828

<400> 1828

000

<210> 1829

<400> 1829

000

<210> 1830

<400> 1830

000

<210> 1831

<400> 1831

000

<210> 1832

<400> 1832

000

<210> 1833

<400> 1833

000

<210> 1834

<400> 1834

000

<210> 1835

<400> 1835

000

<210> 1836

<400> 1836

000

<210> 1837

<400> 1837

000

<210> 1838

<400> 1838

000

<210> 1839

<400> 1839

000

<210> 1840

<400> 1840

000

<210> 1841

<400> 1841

000

<210> 1842

<400> 1842

000

<210> 1843

<400> 1843

000

<210> 1844

<400> 1844

000

<210> 1845

<400> 1845

000

<210> 1846

<400> 1846

000

<210> 1847

<400> 1847

000

<210> 1848

<400> 1848

000

<210> 1849  
<400> 1849  
000  
<210> 1850  
<400> 1850  
000  
<210> 1851  
<400> 1851  
000  
<210> 1852  
<400> 1852  
000  
<210> 1853  
<400> 1853  
000  
<210> 1854  
<400> 1854  
000  
<210> 1855  
<400> 1855  
000  
<210> 1856  
<400> 1856  
000  
<210  
> 1857  
<400> 1857  
000  
<210> 1858  
<400> 1858  
000  
<210> 1859  
<400> 1859  
000  
<210> 1860

<400> 1860  
000  
<210> 1861  
<400> 1861  
000  
<210> 1862  
<400> 1862  
000  
<210> 1863  
<400> 1863  
000  
<210> 1864  
<400> 1864  
000  
<210> 1865  
<400> 1865  
000  
<210> 1866  
<400> 1866  
000  
<210> 1867  
<400> 1867  
000  
<210> 1868  
<400> 1868  
000  
<210> 1869  
<400> 1869  
000  
<210> 1870  
<400> 1870  
000  
<210> 1871  
<400> 1871  
000

<210> 1872

<400> 1872

000

<210> 1873

<400> 1873

000

<210> 1874

<400> 1874

000

<210> 1875

<400> 1875

000

<210> 1876

<400> 1876

000

<210> 1877

<400> 1877

000

<210> 1878

<400> 1878

000

<210> 1879

<400> 1879

000

<210> 1880

<400> 1880

000

<210> 1881

<400> 1881

000

<210> 1882

<400> 1882

000

<210> 1883

<400> 1883  
000  
<210> 1884  
<400> 1884  
000  
<210> 1885  
<400> 1885  
000  
<210> 1886  
<400> 1886  
000  
<210> 1887  
<400  
> 1887  
000  
<210> 1888  
<400> 1888  
000  
<210> 1889  
<400> 1889  
000  
<210> 1890  
<400> 1890  
000  
<210> 1891  
<400> 1891  
000  
<210> 1892  
<400> 1892  
000  
<210> 1893  
<400> 1893  
000  
<210> 1894  
<400> 1894

000

<210> 1895

<400> 1895

000

<210> 1896

<400> 1896

000

<210> 1897

<400> 1897

000

<210> 1898

<400> 1898

000

<210> 1899

<400> 1899

000

<210> 1900

<400> 1900

000

<210> 1901

<400> 1901

000

<210> 1902

<400> 1902

000

<210> 1903

<400> 1903

000

<210> 1904

<400> 1904

000

<210> 1905

<400> 1905

000

<210> 1906  
<400> 1906  
000  
<210> 1907  
<400> 1907  
000  
<210> 1908  
<400> 1908  
000  
<210> 1909  
<400> 1909  
000  
<210> 1910  
<400> 1910  
000  
<210> 1911  
<400> 1911  
000  
<210> 1912  
<400> 1912  
000  
<210> 1913  
<400> 1913  
000  
<210> 1914  
<400> 1914  
000  
<210> 1915  
<400> 1915  
000  
<210> 1916  
<400> 1916  
000  
<210> 1917  
<400> 1917

000

<210> 1918

<400> 1918

000

<210> 1919

<400> 1919

000

<210> 1920

<400> 1920

000

<210> 1921

<400> 1921

000

<210> 1922

<400> 1922

000

<210> 1923

<400> 1923

000

<210> 1924

<400> 1924

000

<210> 1925

<400> 1925

000

<210> 1926

<400> 1926

000

<210> 1927

<400> 1927

000

<210> 1928

<400> 1928

000

<210> 1929  
<400> 1929  
000  
<210> 1930  
<400> 1930  
000  
<210> 1931  
<400> 1931  
000  
<210> 1932  
<400> 1932  
000  
<210  
> 1933  
<400> 1933  
000  
<210> 1934  
<400> 1934  
000  
<210> 1935  
<400> 1935  
000  
<210> 1936  
<400> 1936  
000  
<210> 1937  
<400> 1937  
000  
<210> 1938  
<400> 1938  
000  
<210> 1939  
<400> 1939  
000  
<210> 1940

<400> 1940  
000  
<210> 1941  
<400> 1941  
000  
<210> 1942  
<400> 1942  
000  
<210> 1943  
<400> 1943  
000  
<210> 1944  
<400> 1944  
000  
<210> 1945  
<400> 1945  
000  
<210> 1946  
<400> 1946  
000  
<210> 1947  
<400> 1947  
000  
<210> 1948  
  
<400> 1948  
000  
<210> 1949  
<400> 1949  
000  
<210> 1950  
<400> 1950  
000  
<210> 1951  
<400> 1951

000

<210> 1952

<400> 1952

000

<210> 1953

<400> 1953

000

<210> 1954

<400> 1954

000

<210> 1955

<400> 1955

000

<210> 1956

<400> 1956

000

<210> 1957

<400> 1957

000

<210> 1958

<400> 1958

000

<210> 1959

<400> 1959

000

<210> 1960

<400> 1960

000

<210> 1961

<400> 1961

000

<210> 1962

<400> 1962

000

<210> 1963

<400

> 1963

000

<210> 1964

<400> 1964

000

<210> 1965

<400> 1965

000

<210> 1966

<400> 1966

000

<210> 1967

<400> 1967

000

<210> 1968

<400> 1968

000

<210> 1969

<400> 1969

000

<210> 1970

<400> 1970

000

<210> 1971

<400> 1971

000

<210> 1972

<400> 1972

000

<210> 1973

<400> 1973

000

<210> 1974

<400> 1974

000

<210> 1975

<400> 1975

000

<210> 1976

<400> 1976

000

<210> 1977

<400> 1977

000

<210> 1978

<400> 1978

000

<210> 1979

<400> 1979

000

<210> 1980

<400> 1980

000

<210> 1981

<400> 1981

000

<210> 1982

<400> 1982

000

<210> 1983

<400> 1983

000

<210> 1984

<400> 1984

000

<210> 1985

<400> 1985

000

<210> 1986  
<400> 1986  
000  
<210> 1987  
<400> 1987  
000  
<210> 1988  
<400> 1988  
000  
<210> 1989  
<400> 1989  
000  
<210> 1990  
<400> 1990  
000  
<210> 1991  
<400> 1991  
000  
<210> 1992  
<400> 1992  
000  
<210> 1993  
<400> 1993  
000  
  
<210> 1994  
<400> 1994  
000  
<210> 1995  
<400> 1995  
000  
<210> 1996  
<400> 1996  
000  
<210> 1997

<400> 1997  
 000  
 <210> 1998  
 <400> 1998  
 000  
 <210> 1999  
 <400> 1999  
 000  
 <210> 2000  
 <400> 2000  
 000  
 <210> 2001  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2001  
 acauagaccu accuuaauca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2002  
  
 <400> 2002  
 000  
 <210> 2003  
 <400> 2003  
 000  
 <210> 2004  
 <400> 2004  
 000  
 <210> 2005  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2005

ccuaucauac agugcuuauug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2006

<400> 2006

000

<210> 2007

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2007

uagaccuacc uuaaucaugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2008

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2008

uacagagagu ccaauagccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2009

<400> 2009

000

<210> 2010

<400> 2010

000

<210> 2011

<400> 2011

000

<210> 2012

<400> 2012

000

<210> 2013

<400> 2013

000

<210>

2014

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2014

uacacuuugg gggauccaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2015

<400> 2015

000

<210> 2016

<400> 2016

000

<210> 2017

<400> 2017

000

<210> 2018

<400> 2018

000

<210> 2019

<400> 2019

000

<210> 2020

<400> 2020

000

<210> 2021

<400> 2021

000

<210> 2022

<400>

2022

000

<210> 2023

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2023

uauuuuuuuu agugccugua guuuuagagc uagaaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2024

<400> 2024

000

<210> 2025

<400> 2025

000

<210> 2026

<400> 2026

000

<210> 2027

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2027

uuuuuuauca guccuuaauu cuguuuuaga gcuagaaaua gcaaguuaaa auaaggcuag 60

uccguuauca acuugaaaaa guggcaccga gucggugcuu uu 102

<210> 2028

<400> 2028

000

<210> 2029

<400> 2029

000

<210> 2030

<400> 2030

000

<210> 2031

<400> 2031

000

<210> 2032

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2032

uuuagggacu gauaaagaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2033

<400> 2033

000

<210>

2034

<400> 2034

000

<210> 2035

<400> 2035

000

<210> 2036

<400> 2036

000

<210> 2037

<400> 2037

000

<210> 2038

<400> 2038

000

<210> 2039

<400> 2039

000

<210> 2040

<400> 2040  
 000  
 <210> 2041  
 <400> 2041  
 000  
 <210> 2042  
 <400> 2042  
 000  
 <210> 2043  
 <400> 2043  
 000  
 <210> 2044  
 <400> 2044  
 000  
 <210> 2045  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2045  
 ccuuaaucau gguggaaacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2046  
 <400> 2046  
 000  
 <210> 2047  
 <400> 2047  
 000  
 <210> 2048  
 <211> 99  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2048

gaaggugacu cugacuucug uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 2049

<400> 2049

000

<210> 2050

<400> 2050

000

<210> 2051

<400> 2051

000

<210> 2052

<400> 2052

000

<210> 2053

<400> 2053

000

<210> 2054

<400> 2054

000

<210> 2055

<400> 2055

000

<210> 2056

<400> 2056

000

<210> 2057

<400> 2057

000

<210> 2058

<400> 2058

000

<210> 2059

<400> 2059

000  
 <210> 2060  
 <400> 2060  
 000  
 <210> 2061  
 <400> 2061  
 000  
 <210> 2062  
 <400> 2062  
 000  
 <210> 2063  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2063  
 cgguuuuuuu accccaagug guuuuagagc uagaaaauagc aaguuuuuuuu aaggcuaguc 60  
  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2064  
 <400> 2064  
 000  
 <210> 2065  
 <400> 2065  
 000  
 <210> 2066  
 <400> 2066  
 000  
 <210> 2067  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2067  
 accgcgaugg gugagcccuc guuuuagagc uagaaaauagc aaguuuuuuuu aaggcuaguc 60

cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2068

<400> 2068

000

<210> 2069

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2069

accgcacgcu ucagugccuu guuuuagagc uagaaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2070

<400> 2070

000

<210> 2071

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2071

guguaaguau agccuccuga guuuuagagc uagaaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2072

<400> 2072

000

<210> 2073

<400> 2073

000

<210> 2074

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic  
 <400> 2074  
 ggaaaggcca gccccacuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2075  
 <400> 2075  
 000  
 <210> 2076  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2076  
 ugccacaaag cucgagccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2077  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2077  
 gguguaagua uagccuccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2078  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2078  
 uccugagggc ucacccaucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2079  
 <211> 100

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2079  
 aggaaaggcc agccccacuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2080  
 <400> 2080  
 000  
 <210> 2081  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <400> 2081  
 gaggaaaggc cagccccacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100  
 <210> 2082  
 <211> 100  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(20)  
 <223> n, if present, may repeat up to 20 times; if present, n is a, c,  
 g, or u  
 <400> 2082  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60  
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100