(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월23일
(11) 등록번호 10-2469850
(24) 등록일자 2022년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7105* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7030663(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년10월03일
심사청구일자 2021년09월24일
(85) 번역문제출일자 2021년09월24일
(65) 공개번호 10-2021-0122877
(43) 공개일자 2021년10월12일
(62) 원출원 특허 10-2016-7011726
원출원일자(국제) 2014년10월03일
심사청구일자 2019년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059160
(87) 국제공개번호 WO 2015/051318
국제공개일자 2015년04월09일
(30) 우선권주장
61/887,288 2013년10월04일 미국(US)
61/983,720 2014년04월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP02213738 A1
Blood, 120:4496-4504, 2012
Endocrinology,151:7,3015-3025, 2010
WO2013155204 A1

(73) 특허권자
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
이칸 스쿨 오브 메디슨 엣 마운트 시나이
미국 뉴욕주 10029 뉴욕 원 구스타브 엘 레비 플레이스
(72) 발명자
베텐코트 브라이언
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300
피츠제럴드 케빈
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

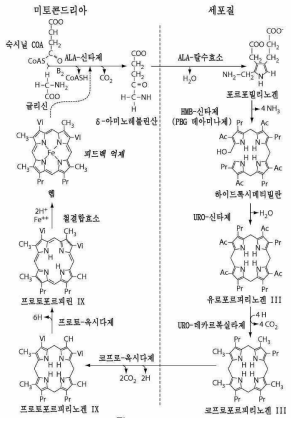
전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 **ＡＬＡＳ１ 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 ALAS1 유전자를 표적으로 하는 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 조성물, 및 ALAS1의 발현을 변경(예를 들어, 억제)하기 위한 상기 dsRNA 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/345 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)
C12N 2310/3521 (2013.01)
C12N 2310/3533 (2013.01)
(72) 발명자
퀘르베스 윌리엄
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300
데스닉 로버트 제이.
미국 뉴욕주 10128 뉴욕 이스트 93알디 스트리트 170
야스다 마키코
미국 뉴욕주 10040 뉴욕 612 아파트먼트 오버룩 테라스 100

명 세 서

청구범위

청구항 1

ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산 (dsRNA)으로서, 상기 dsRNA가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥이 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 안티센스 가닥이 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154)의 안티센스 서열로부터의 적어도 20개의 연속적 뉴클레오티드를 포함하는, 이중-가닥 리보핵산 (dsRNA).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 dsRNA가 하기 중 하나 이상을 갖는, dsRNA:

(a) 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 상기 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드가 2'-O-메틸, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 하나 이상의 5'-포스포로티오에이트기, 또는 이들의 임의의 조합물로부터 선택되는 것;

(b) 17개 내지 23개의 뉴클레오티드쌍 길이인 듀플렉스 영역을 포함하는 것;

(c) 적어도 하나의 가닥이 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는 것; 또는

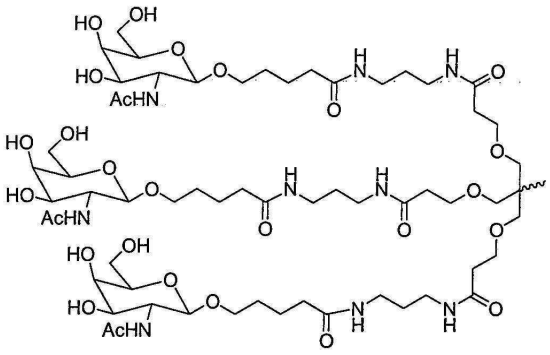
(d) 각각의 가닥이 26개 이하의 뉴클레오티드 길이인 것.

청구항 3

제1항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하고, 여기서, 상기 리간드가 하기 중 하나 이상을 갖는, dsRNA:

(a) 상기 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는 것;

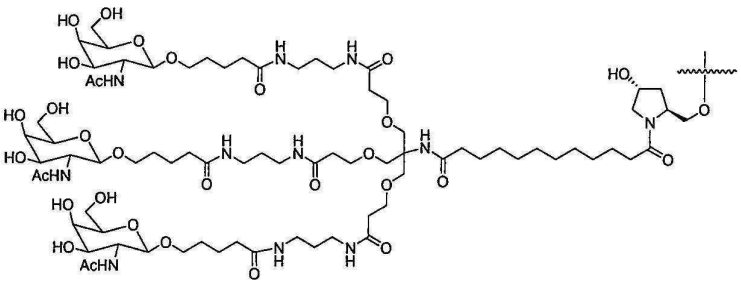
(b) 탄수화물을 포함하고, 여기서, 상기 리간드가 GalNAc 리간드이고, 상기 리간드가



인 것;

(c) 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착되고, 여기서, 상기 리간드 및 링커가 하기 화학식 XXIV에 제시된 바와 같은 것:

[화학식 XXIV]



; 또는

(d) 상기 dsRNA를 간세포에 대해 표적화시키는 것.

청구항 4

제1항에 있어서,

(a) 상기 센스 가닥이 CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA(SEQ ID NO: 4155)의 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지거나; 또는

(b)(i) 상기 안티센스 가닥이 usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu(SEQ ID NO: 4165)의 서열을 포함하고, 상기 센스 가닥이 csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4164)의 서열을 포함하거나; 또는

(b)(ii) 상기 안티센스 가닥이 usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4165)로 이루어지고, 상기 센스 가닥이 csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4164)의 서열로 이루어지는, dsRNA.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 dsRNA가,

(a) 1 nM 미만, 0.05 nM 미만, 0.02 nM 미만 또는 0.01 nM 미만의 IC_{50}을 갖는 것;

(b) 10 ㎎/㎏ 미만 또는 5 ㎎/㎏ 미만의 단일 용량 ED_{50}을 갖는 것; 또는

(c) 하기 (i) 또는 (ii)와 비교하여 개선된 활성을 나타내는 것:

(i) GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4149)의 서열로 이루어진 센스 가닥 및 asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4150)의 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는 dsRNA; 또는

(ii) CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4151)의 서열로 이루어진 센스 가닥 및 usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4152)의 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는 dsRNA;

중 하나 이상을 갖는, dsRNA.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 dsRNA가 하기 중 하나 이상을 갖는, dsRNA:

(i) 화학적으로 합성되는 것;

(ii) 상기 dsRNA 내의 모든 뉴클레오티드가 변형되는 것;

(iii) 모든 뉴클레오티드가 3'-5' 포스포디에스테르 결합을 통해 연결되는 것;

(iv) 상기 센스 가닥이 21개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이들로 이루어지는 것;

(v) 상기 안티센스 센스 가닥이 23개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이들로 이루어지는 것;

(vi) 센스 가닥의 3'-말단에 블런트-말단 (blunt-end)을 갖는 것;

(vii) 3'-오버행을 갖는 것;

(viii) 3개의 N-아세틸갈락토사민 (GalNAc) 모이어티를 함유하는 리간드에 공유적으로 부착되는 것;

(ix) 상기 센스 가닥의 3'-말단이 트리안테나리 (triantennary) GalNAc 모이어티에 컨쥬게이트되는 것;

(x) 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 것;

(xi) 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 센스 가닥을 갖는 것;

(xii) 상기 센스 가닥의 21개의 뉴클레오티드가 상기 안티센스 가닥의 상보적인 21개의 뉴클레오티드에 하이브리드화되는 것; 또는

(xiii) 상기 안티센스 가닥의 3'-말단에 2-염기 오버행 및 21개의 뉴클레오티드 염기쌍을 형성하는 것.

청구항 7

제1항의 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터.

청구항 8

제1항의 dsRNA 또는 제1항의 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 포함하는 세포.

청구항 9

제1항의 dsRNA를 포함하는, 대상체의 포르피린증을 예방하거나 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 dsRNA가 완충되지 않은 염수 또는 수용액 중에서 투여되고, 상기 조성물이 피하 투여에 적합하고 6.0 내지 7.5 또는 7.0의 pH를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 조성물이 200 mg/ml의 dsRNA를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 12

대상체로부터 분리한 세포 내에서 ALAS1 발현을 억제시키기 위한 시험관내 방법으로서, 상기 방법이:

(a) 상기 세포에 제1항의 dsRNA를 도입하는 단계, 및

(b) 단계 (a)의 세포를 ALAS1 유전자의 mRNA 전사물이 분해되기에 충분한 시간동안 유지시킴으로써, 상기 세포 내에서 ALAS1 유전자 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 시험관내 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 ALAS1의 발현이 적어도 20%까지 억제되는, 시험관내 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 ALAS1의 발현이 적어도 30%까지 억제되는, 시험관내 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 ALAS1의 발현이, 형질감염 후 24시간에 분지된 DNA(bDNA) 검정으로 측정시 dsRNA 10nM에서 적어도 20%, 적어도 30%, 또는 적어도 80% 까지 억제되는, 시험관내 방법.

청구항 16

대상체로부터 분리한 세포 내에서 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키기 위한 시험관내 방법으로서, 상기 방법이, 상기 세포에서 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 제1항의 dsRNA를 상기 세포와 접촉시킴을 포함하고, 여기서, 상기 포르피린 전구체가 5-아미노레불린산 (ALA) 및 포르포빌리노겐 (PBG) 중에서 선택되는, 시험관내 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 상기 사용이 하기 중 하나 이상을 갖는, 약학적 조성물:

(a) 상기 대상체가 포르피린증이 발생할 위험이 있거나, 포르피린증으로 진단되는 것;

(b) 상기 포르피린증이 급성 간성 포르피린증, 급성 간헐 포르피린증 (AIP) 또는 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증인 것;

(c) (i) 상기 dsRNA 또는 조성물이 포르피린증의 급성 발작 (attack)후에 투여되거나, (ii) 상기 dsRNA 또는 조성물이 포르피린증의 급성 발작 동안 투여되거나, (iii) 상기 dsRNA 또는 조성물이 포르피린증의 급성 발작을 방지하기 위해 예방적으로 투여되는 것;

(d) 상기 dsRNA가 0.05 내지 50 mg/kg (대상체의 체중)의 용량, 또는 0.01 mg/kg 내지 5 mg/kg (대상체의 체중)의 용량, 또는 5 mg/kg 이하의 용량, 또는 2.5 mg/kg 이하의 용량, 또는 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로, 피하 투여되는 것;

(e) 상기 사용이, (i) 상기 대상체에서 포르피린, 또는 5-아미노레불린산 (ALA) 및 포르포빌리노겐 (PBG) 중에서 선택되는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키고, 여기서 상기 수준이 적어도 30% 또는 40%까지 감소되거나, (ii) 상기 대상체에서 ALAS1 발현을 억제하거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘다인 것;

(f) 상기 사용이 (i) 포르피린증과 관련된 증상의 개선, (ii) 상기 대상체에서 포르피린증과 관련된 증상의 급성 발작의 빈도 감소, 및 (iii) 상기 대상체가 촉진 요인 (precipitating factor)에 노출되는 경우, 상기 대상체에서 포르피린증과 관련된 증상의 급성 발작의 발생을 감소시키는 것;

(g) 상기 dsRNA 또는 dsRNA를 포함하는 조성물이 투여 요법에 따라, 매주, 격주 또는 매월 투여되는 것;

(h) 상기 dsRNA가 포르피린증의 급성 발작 전 또는 전구증상 동안 투여되는 것;

(i) 상기 대상체가 혈장 또는 소변에서 상승된 수준의 ALA, PBG 또는 ALA 및 PBG 둘다를 갖고, 상기 대상체가 만성 동통으로 고통 받는 것;

(j) 상기 사용이 ALA, PBG 또는 ALA 및 PBG 둘다의 상승된 수준을 감소시키는 것;

(k) 상기 사용이 동통, 신경병증 및 신경 손상으로부터 선택되는 하나 이상을 감소시키거나 예방하는 것;

(l) 상기 사용이 포르피린증의 급성 발작을 예방하는 것;

(m) 상기 dsRNA 또는 dsRNA를 포함하는 조성물이 반복적으로 투여되는 것; 또는

(n) 상기 대상체가 다수의 재발성 발작으로 고통 받는 AIP를 갖는 인간 환자이고, 상기 dsRNA가 적어도 6개월 동안 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되고, 상기 사용이 (i) 발작 빈도의 감소, (ii) 헤마틴 사용의 감소, (iii) 입원 감소 및 (iv) 삶의 질 개선 중 하나 이상을 달성시키는 것.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2013년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 61/887288호 및 2014년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 61/983720호에 대한 우선권을 주장한다. 상기 출원 각각의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제공된 서열 목록을 함유하며, 이의 전체내용은 참조로서 본원에 포함된다. 2014년 10월 2일에 생성된 상기 ASCII 카피는 A2038-7202WO_SL.txt로 명명되며, 1,107,486 바이트 크기이다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 ALAS1 유전자의 발현의 특이적 억제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 선천성 포르피린증은 포르피린 경로로 또한 본원에 언급되는 헴 생합성 경로 내의 특정 효소의 불완전한 활성으로부터 발생하는 장애의 부류이다. 포르피린 경로의 효소에서의 결함은 불충분한 헴 생성 및 포르피린 전구체 및 포르피린의 축적을 야기하고, 이는 고농도에서 조직에 독성을 갖는다.

[0008] 선천성 포르피린증에서, 급성 간헐 포르피린증(AIP, 예를 들어, 보통염색체 우성 AIP), 혼합 포르피린증(VP, 예를 들어, 보통염색체 우성 VP), 유전코프로포르피린증(코프로프로피린증(copropophyria) 또는 HCP, 예를 들어, 보통염색체 우성 HCP), 및 5' 아미노레불린산(δ-아미노레불린산 또는 ALA로도 공지됨) 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP, 예를 들어, 보통염색체 열성 ADP)이 급성 간성 포르피린증으로 분류되고, 생명을 위협할 수 있는 급성 신경계 발작을 나타낸다. 급성 발작은 자율, 말초, 및 중추 신경 증상, 예를 들어, 중증 복통, 고혈압, 빈맥, 변비, 운동 약화, 마비, 및 발작을 특징으로 한다. 적절하게 치료되지 않는 경우, 사지마비, 호흡 부전, 및 사

망이 발생할 수 있다. 사이토크롬 P450-유도 약물, 식이, 및 호르몬 변화를 포함하는 다양한 요인이 헴 생합성 경로의 첫 번째 및 속도-제한 효소인 간 5'-아미노레불린산 신타제(synthase) 1(ALAS1)의 활성을 증가시킴으로써 급성 발작을 초래할 수 있다. 급성 포르피린증, 예를 들어, AIP, VP, HCP 및 ADP에서, 각각의 효소 결핍은, 신경독성을 가질 수 있고 급성 발작의 발생을 야기할 수 있는 하나 이상의 물질(예를 들어, 포르피린 및/또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 간 생성 및 축적을 발생시킨다. 예를 들어, 문헌[Balwani, M and Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496-4504, 2012]를 참조하도록 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 급성 신경 발작에 대한 현재의 요법은 ALAS1의 음성 피드백 억제에 대해 외생성 헴을 제공함으로써, ALA 및 PBG의 생성을 감소시키는 헤민(Panhematin®, Lundbeck 또는 Normosang®, Orphan Europe)의 정맥내 투여이다. 헤민은 특히 월경 주기 동안 호르몬 변화로 인해 빈번한 발작을 겪는 급성 포르피린증을 갖는 여성에서 급성 발작 동안의 치료 및 발작의 예방에 사용된다. 환자는 일반적으로 잘 반응하나, 이의 효과는 느리며, 통상적으로 소변 ALA 및 PBG 농도를 정상 수준까지 정상화시키는데 2일 내지 4일 이상 걸린다. 정맥내 헤민이 신속히 대사됨에 따라, 급성 발작을 효과적으로 치료하거나 예방하기 위해 보통 3회 내지 4회의 주입이 필요하다. 또한, 반복된 주입은 말초 정맥 접근을 손상시킬 수 있는 정맥염 및 철 과잉을 야기할 수 있다. 치료법으로서 오르토트로픽(orthotrophic) 간 이식이 있지만, 이러한 절차는 현저한 이환률 및 사망률을 갖고, 간 공여자의 이용도가 제한적이다. 따라서, 더욱 효과적이고, 신속히 작용하고, 안전한 대안적 치료 접근법이 필요하다. 상기 치료가 피하 투여에 의해 전달될 수 있는 경우 특히 이로울 것인데, 이는 상기 피하 투여가 주입 및 장기 입원의 필요성을 배제시키기 때문이다.

[0010] 포르포빌리노겐 데아미나제(PBGD) 결핍, 또는 하이드록시메틸빌란 신타제(HMBS) 결핍으로도 언급되는 AIP가 가장 흔한 급성 간성 포르피린증이다. AIP의 유병률은 100,000명 중 5명 내지 10명인 것으로 판단되며, 환자의 약 5% 내지 10%가 증후를 나타낸다. AIP는 효소의 감소된, 예를 들어, 정상의 절반의 활성을 발생시키는 *HMBS* 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기되는 보통염색체 우성 장애이다. 이전에, 야생형 HMBS 활성의 약 30%를 갖는 AIP의 마우스 모델이 상동성 재조합에 의해 생성되었다. 인간 환자와 마찬가지로, 이들 마우스는 간 ALAS1 활성을 증가시키고, 포르피리노겐 약물, 예를 들어, 페노바르비탈이 투여되는 경우 많은 양의 혈장 및 소변 ALA 및 PBG를 축적시킨다. 따라서, 이들은 급성 간성 포르피린증에 대한 신규한 치료제의 효능을 평가하기 위한 우수한 모델로 작용한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 ALAS1 유전자의 발현을 조정하기 위한 방법 및 iRNA 조성물을 기재한다. 특정 구현예에서, ALAS1 유전자의 발현은 ALAS1-특이적 iRNA를 이용하여 감소되거나 억제된다. 이러한 억제는 ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0012] 따라서, 세포 또는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간 대상체)에서 ALAS1 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단을 달성하는 조성물 및 방법이 본원에 기재된다. 또한, ALAS1 유전자의 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(도스 포르피린증(Doss porphyria) 또는 ADP), 급성 간헐 포르피린증(AIP), 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증(CEP), 지연피부포르피린증(PCT), 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증, 또는 HCP), 혼합 포르피린증(VP), 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), 또는 영아의 일과성 적혈구포르피린증을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 기재된다. 일부 구현예에서, 장애는 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), AIP, HCP, 또는 VP이다. 특정 구현예에서, 장애는 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP) 또는 AIP이다.

[0013] 구현예에서, 포르피린증은 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP) 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), 및 간적혈구조혈포르피린증으로부터 선택된 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증이다.

[0014] 본원에서 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi", "iRNA 작용제", "RNAi 작용제" 또는 "iRNA 분자"는 용어가 본원에 정의된 바와 같은 RNA를 함유하고, 예를 들어, RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 경로를 통해 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 나타낸다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 세포 또는 포유동물에서

ALAS1 발현의 억제를 달성한다.

[0015] 본원에 특정된 조성물에 포함되는 iRNA는 일부 영역, 예를 들어, ALAS1 유전자(예를 들어, 마우스 또는 인간 ALAS1 유전자)의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 30개 이하의 뉴클레오티드, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 갖는 dsRNA(또한, 본원에서 "ALAS1-특이적 iRNA"로 언급됨)를 포함한다. 대안적으로 또는 조합하여, iRNA는 ALAS1 유전자(예를 들어, ALAS1 유전자의 인간 변이체 1 또는 2)의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 30개 이하의 뉴클레오티드, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 갖는 dsRNA(또한, 본원에서 "ALAS1-특이적 iRNA"로 언급됨)를 포함한다.

[0016] 구현예에서, 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)는 인간 ALAS1의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, 인간 ALAS1은 NM_000688.4(SEQ ID NO:1) 또는 NM_000688.5(SEQ ID NO:382)의 서열을 갖는다. 구현예에서, 인간 ALAS1은 NM_199166.1의 서열을 갖는다.

[0017] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)의 안티센스 서열은 ALAS1 전사물 NM_000688.4 상의 영역 871 내지 895(5' 및/또는 3' 말단 상의 어느 하나 또는 둘 모두의 방향으로 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개의 뉴클레오티드가 더 있거나 없음) 내를 표적으로 한다. 구현예에서, 안티센스 서열은 ALAS1 전사물 NM_000688.4 상의 뉴클레오티드 871 내지 893, 871 내지 892, 또는 873 내지 895를 표적으로 한다. 구현예에서, 안티센스 서열은 ALAS1 전사물 NM_000688.4 상의 뉴클레오티드 871 내지 893, 871 내지 892, 또는 873 내지 895와 완전히 상보적이거나 실질적으로 상보적인 서열을 포함하거나 이들로 구성된다.

[0018] 한 양태에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU(SEQ ID NO: 4153) 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU(SEQ ID NO: 4154)의 서열과 3개, 2개 또는 1개 이하의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적인 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU(SEQ ID NO: 4153) 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU(SEQ ID NO: 4154)의 서열을 포함한다. 구현예에서, 센스 가닥은 CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA(SEQ ID NO: 4155)의 서열을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥의 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다. 구현예에서, dsRNA는 (i) AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 안티센스 서열을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 센스 서열을 포함하거나 이들로 구성된 센스 가닥을 포함(AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 안티센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함)한다.

[0019] 한 양태에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에 나열된 안티센스 서열, 또는 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에 나열된 안티센스 서열의 변형되지 않은 형태(예를 들어, 뉴클레오티드의 일부 또는 전부가 변형되지 않은 것을 제외하고는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 형태)와 3개 이하(예를 들어, 0개, 1개 또는 2개 이하)의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 한 구체에에서, 안티센스 서열은 (i) AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 안티센스 서열 또는 (ii) 이들 서열 중 어느 하나의 변형되지 않은 형태와 3개 이하(예를 들어, 0개, 1개 또는 2개 이하)의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU(SEQ ID NO: 4153) 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU(SEQ ID NO: 4154)의 서열과 3개 이하(예를 들어, 0개, 1개 또는 2개 이하)의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 안티센스 서열은 NM_000688.4(SEQ ID NO:1)의 위치 871 내지 893을 표적으로 한다. 구현예에서, 센스 가닥은 CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA(SEQ ID NO: 4155)의 서열을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥의 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다.

[0020] 일부 구현예에서, dsRNA는 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 또는 표 20 중 어느 하나에 나열된 센스 및/또는 안티센스 서열이 아니다.

[0021] 한 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, 상기 dsRNA는 센스 가닥

및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 AD-60519의 안티센스 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드, 2개 이하의 뉴클레오티드, 또는 1개 이하의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다.

[0022] 한 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 본원에 기재된 바와 같은 AD-60489 또는 AD-60489의 유도체의 안티센스 서열과 3개 이하(예를 들어, 0개, 1개 또는 2개 이하)의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형되고, 예를 들어, AD-60489의 하나 이상(또는 모두)의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다. 구현예에서, AD-60489의 유도체는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, 또는 AD-60901이다. 구현예에서, AD-60489의 유도체는 AD-60519이다. 구현예에서, AD-60489의 유도체는 AD-61193이다.

[0023] 한 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 본원에 기재된 AD-58632의 유도체와 3개 이하(예를 들어, 0개, 1개 또는 2개 이하)의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개(예를 들어, 적어도 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 또는 23개)의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형되고, 예를 들어, AD-58632의 하나 이상(또는 모두)의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다. 구현예에서, AD-58632의 유도체는 AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, 및 AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419이다. 구현예에서, AD-58632의 유도체는 AD-60819이다.

[0024] 일부 구현예에서, dsRNA는 1 nM 미만의 IC_{50}을 갖는다. 일부 구현예에서, dsRNA는 0.01 내지 1 nM의 범위 내의 IC_{50}을 갖는다. 구현예에서, dsRNA는 0.05 nM 미만의 IC_{50}을 갖는다. 구현예에서, dsRNA는 0.02 nM 미만의 IC_{50}을 갖는다. 구현예에서, dsRNA는 0.01 nM 미만의 IC_{50}을 갖는다. 구현예에서, IC_{50}은 실시예에서 본원에 기재된 바와 같이 결정된다.

[0025] 구현예에서, dsRNA는 약 10 mg/kg 미만의 단일 용량 ED50을 갖는다. 일부 구현예에서, dsRNA는 약 5 mg/kg 미만의 단일 용량 ED50을 갖는다. 구현예에서, EC50은 실시예에서 본원에 기재된 바와 같이 결정된다.

[0026] 일부 구현예에서, dsRNA는 AD-58632에 비해 개선된 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, dsRNA는 AD-60489에 비해 개선된 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, dsRNA는 AD-58632 및 AD-60489에 비해 개선된 활성을 나타낸다.

[0027] 일부 구현예에서, dsRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419(예를 들어, 상기 언급된 dsRNA의 뉴클레오티드 서열 및/또는 상기 언급된 dsRNA의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함함)이다. 구현예에서, dsRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419로부터 선택된 안티센스 서열(및/또는 하나 이상(예를 들어, 모두)의 변형)을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, dsRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-

60892, 또는 AD-60419로부터 선택된 센스 서열(및/또는 하나 이상(예를 들어, 모두)의 변형)을 포함하거나 이들로 구성된 센스 가닥을 포함한다.

[0028] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU(SEQ ID NO: 4153) 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU(SEQ ID NO: 4154)의 서열을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA(SEQ ID NO: 4155)의 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥의 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다.

[0029] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60489의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다(센스 및/또는 안티센스 서열은 AD-60489의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0030] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60519의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60519의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다(센스 및/또는 안티센스 서열은 AD-60519의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0031] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) AD-61193의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-61193의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다(센스 및/또는 안티센스 서열은 AD-61193의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0032] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60819의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60819의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다(센스 및/또는 안티센스 서열은 AD-60819의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0033] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 dsRNA가 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 안티센스 서열(또는 상응하는 변형되지 않은 안티센스 서열)을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 센스 서열(또는 상응하는 변형되지 않은 안티센스 서열)을 포함하거나 이들로 구성된 센스 서열을 포함한다. 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥이 AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 상응하는 안티센스 및/또는 센스 서열과 1개, 2개, 또는 3개의 뉴클레오티드까지 상이한 것을 제외하고는 dsRNA는 (i) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 안티센스 서열로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 센스 서열로 구성된 센스 가닥을 포함한다.

[0034] AD-60489, AD-60519, AD-61193, 및 AD-60819의 서열 및 변형이 하기 표 44에 제시되어 있다.

[0035] [표 44] AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819의 서열 및 변형

[0036]

NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')	상응하는 변형되지 않은 센스 서열	상응하는 변형되지 않은 안티센스 서열
871-893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4156)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4157)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4158)	UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4159)
871-893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4160)	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4162)	UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153)
871-893	AD-61193	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4164)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4165)	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4166)	UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4167)
873-895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 (SEQ ID NO: 4168)	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4169)	GAAAGAGUGUCUCAUCUUCUU (SEQ ID NO: 4170)	AAGAAGAUGAGACACUCUUUCUG (SEQ ID NO: 4171)

[0037] 여기서, c, a, g, u는 2'-OMe 리보뉴클레오시드이고; Af, Cf, G, Uf는 2'F 리보뉴클레오시드이고; S는 포스포로티오에이트이고; L96는 표 1에 기재된 구조를 갖는다.

[0038] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 안티센스 서열을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 센스 서열을 포함하거나 이들로 구성된 센스 가닥을 포함한다(AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 및 AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0039] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819이다. 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이 제공되며, dsRNA는 AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193이다(예를 들어, AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 뉴클레오티드 서열 및/또는 AD-60489, AD-60519, 또는 AD-61193의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0040] 구현예에서, dsRNA는 AD-60489이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다(예를 들어, AD-60489의 뉴클레오티드 서열 및/또는 AD-60489의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0041] 구현예에서, dsRNA는 AD-60519이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다(예를 들어, AD-60519의 뉴클레오티드 서열 및/또는 AD-60519의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0042] 구현예에서, dsRNA는 AD-61193이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다(예를 들어, AD-61193의 뉴클레오티드 서열 및/또는 AD-61193의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0043] 구현예에서, dsRNA는 AD-60819이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다(예를 들어, AD-60819의 뉴클레오티드 서열 및/또는 AD-60819의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다).

[0044] 구현예에서, dsRNA(예를 들어, AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819, 또는 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에서 본원에 개시된 또 다른 dsRNA)는 ALAS1 mRNA의 간 수준을 억제하고, 예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%의 침묵을 달성하기에 효과적이다(예를 들어, ALAS1 mRNA 수준은 간 ALAS1 mRNA의 대조군 수준, 예를 들어, 미처리된 개체 또는 개체의 그룹, 예를 들어, PBS 단독으로 처리된 개체 또는 개체의 그룹에서의 수준의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 또는 20% 이하까지 감소된다). 구현예에서, ALAS1 mRNA의 간 수준을 억제하는데 있어서의 dsRNA의 효과는, 예를 들어, 실시예에서 본원에 기재된 바와 같이 비-인간 영장류 모델을 이용하여 평가된다.

[0045] 구현예에서, dsRNA(예를 들어, AD-60489, AD-60519, AD-61193, AD-60819, 또는 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에서 본원에 개시된 또 다른 dsRNA)는 ALAS1 mRNA의 순환 수준을 억제하고, 예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%의 침묵을 달성하기에 효과적이다(예를 들어, ALAS1 mRNA 수준은 순환 ALAS1 mRNA의 대조군 수준, 예를 들어, dsRNA를 이용한 처리 전의 수준, 또는 미처리된 개체 또는 개체의 그룹에서의 수준의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 또는 20% 이하까지 감소된다). 구현예에서, ALAS1 mRNA의 순환 수준을 억제하는데 있어서의 dsRNA의 효과는, 예를 들어, 실시예에서 본원에 기재된 바와 같이 비-인간 영장류 모델을 이용하여 평가된다. 구현예에서, ALAS1 mRNA의 순환 수준은, 예를 들어, 본원 또는 문헌[Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, February 7-12, 2012) 또는 Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, published online December 19, 2013)]에 기재된 바와 같이 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 검정을 이용하여 평가된다.

[0046] cERD 방법은 임의의 적절한 생물학적 샘플에 적용될 수 있다. 구현예에서, ALAS1 mRNA의 순환 수준은 혈액 샘플, 예를 들어, 혈청 샘플을 이용하여 평가된다. 구현예에서, ALAS1 mRNA의 순환 수준은 소변 샘플을 이용하여 평가된다.

[0047] 구현예에서, dsRNA는, 예를 들어, 본원의 표 중 어느 하나에서 본원에 개시된 AD-60489의 유도체이다. 구현예에서, dsRNA는 AD-60489에 비해 개선된 활성을 나타낸다. 일부 상기 구현예에서, dsRNA는 AD-60519이다.

[0048] 구현예에서, dsRNA는, 예를 들어, 본원의 표 중 어느 하나에서 본원에 개시된 AD-58632의 유도체이다. 구현예에서, dsRNA는 AD-58632에 비해 개선된 활성을 나타낸다.

[0049] 구현예에서, 개선된 활성은, 예를 들어, 본원에서, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 시험관내 검정을 기초로 하여 결정된 바와 같은 더 낮은 IC50에 의해 표시된다.

[0050] 구현예에서, 개선된 활성은 더 낮은 유효 용량에 의해 표시된다. 유효 용량은 단일 용량 또는 다수의 반복 용량의 투여를 기초로 하여 결정될 수 있다. 구현예에서, 유효 용량은 단일 용량 ED50을 기초로 하여 결정된다. 구현예에서, 유효 용량 또는 단일 용량 ED50은 생체내 검정을 기초로 하여 결정된다. 구현예에서, 생체내 검정은 비-인간 동물, 예를 들어, 래트, 비-인간 영장류, 또는 마우스에서 수행된다.

[0051] 구현예에서, 유효 용량은, 예를 들어, 실시예에서 본원에 기재된 바와 같이 ALAS1 mRNA의 수준(예를 들어, ALAS1 mRNA의 간 수준 및/또는 ALAS1 mRNA의 순환 수준)의 감소를 획득하는데 필요한 용량을 기초로 하여 결정된다. 구현예에서, 순환 mRNA는 cERD 검정을 이용하여 평가된다.

[0052] 구현예에서, 유효 용량은 ALA 및/또는 PBG의 수준(예를 들어, 소변 및/또는 혈장 수준)의 감소를 획득하는데 필요한 용량을 기초로 하여 결정된다.

[0053] 구현예에서, 유효 용량은 본원에 기재된 특정 치료 효과, 예를 들어, 포르피린증과 관련된 증상의 예방 또는 감소를 획득하는데 필요한 용량을 기초로 하여 결정된다.

[0054] 구현예에서, 개선된 활성은 dsRNA의 더 높은 간 수준의 달성에 의해 표시된다. 구현예에서, 더 높은 간 수준은 dsRNA의 단일 용량(예를 들어, 1, 2.5, 3, 5, 또는 10 mg/kg의 용량) 후에 획득된다. 구현예에서, 더 높은 간 수준은 dsRNA의 다수의 용량이 투여된 후(예를 들어, 1, 2.5, 3, 5, 또는 10 mg/kg의 2회 내지 10회의 매일 또는 매주 용량)에 획득된다.

[0055] 한 구현예에서, iRNA는 ALAS1 mRNA, 예를 들어, 인간 ALAS1 mRNA(예를 들어, SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:382에 제공된 바와 같은 인간 ALAS1 mRNA)의 일부에 실질적으로 상보적인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 갖는 dsRNA를 포함한다.

[0056] 한 구현예에서, ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA는 서로 상보적인 적어도 2개의 서열을 포함한다. iRNA는 제1 서열을 갖는 센스 가닥 및 제2 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 안티센스 가닥은 ALAS1 전사물을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 상보성 영역은 30개 이하의 뉴클레오티드, 및 적어도 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일반적으로, iRNA는 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0057] 일부 구현예에서, iRNA는 19개 내지 21개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, iRNA는 19개 내지 21개의 뉴클레오티드 길이이고, 이는 지질 제형, 예를 들어, 지질 나노입자(LNP) 제형(예를 들어, LNP11 제형)으로 존재한다.

[0058] 일부 구현예에서, iRNA는 21개 내지 23개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, iRNA는 21개 내지 23개의 뉴클레오티드 길이이고, 이는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이션된 컨쥬게이트의 형태이다.

[0059] 일부 구현예에서, iRNA는 약 15개 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이고, 다른 구현예에서, iRNA는 약 25개 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. ALAS1를 발현하는 세포와 접촉시 ALAS1을 표적으로 하는 iRNA는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의해 검정시 ALAS1 유전자의 발현을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35% 또는 적어도 40% 이상 억제한다. 한 구현예에서, ALAS1을 표적으로 하는 iRNA는 안정적인 핵산 지질 입자(SNALP)로 제형화된다.

[0060] 한 구현예에서, 본원에 특정된 iRNA(예를 들어, dsRNA)는 표 21 내지 표 40의 센스 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 dsRNA의 제1 서열 및 표 21 내지 표 40의 상응하는 안티센스 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 제2 서열을 포함한다.

[0061] 본원에 특정된 iRNA 분자는 자연 발생 뉴클레오티드를 포함할 수 있거나, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA), 무고리 뉴클레오티드, 헥시톨 또는 헥소스 핵산(HNA), 사이클로헥센 핵산(CeNA), 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드상의 변형 중 하나 이상을 포함한다. 한 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 갖는 뉴클레오티드, 및 리간드, 예를 들어, N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 또는 콜레스테릴 유도체에 연결된 말단 뉴클레오티드를 포함하나, 이에

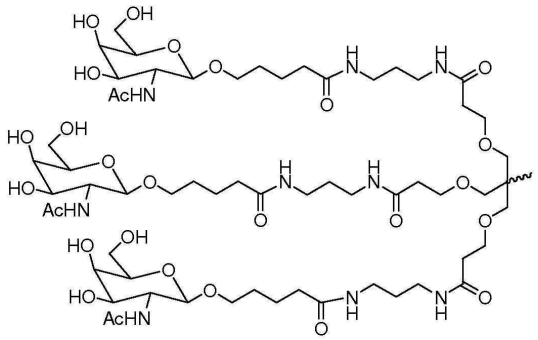
제한되지는 않는다. 대안적으로, 변형된 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 무고리 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포라미데이트, 및 비-자연 염기 포함 뉴클레오티드의 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 변형된 서열은, 예를 들어, 표 21 내지 표 40에 개시된 센스 서열로 구성된 군으로부터 선택된 상기 iRNA의 제1 서열, 및 표 21 내지 표 40에 개시된 상응하는 안티센스 서열로 구성된 군으로부터 선택된 제2 서열을 기초로 할 수 있다.

[0062] 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 야생형 ALAS1 RNA 전사물 변이체를 표적으로 하며, 또 다른 구현예에서, iRNA는 돌연변이 전사물(예를 들어, 대립유전자 변이체를 갖는 ALAS1 RNA)을 표적으로 한다. 예를 들어, 본 발명에 특정된 iRNA는 ALAS1의 다형 변이체, 예를 들어, 단일 뉴클레오티드 다형태(SNP)를 표적으로 할 수 있다. 또 다른 구현예에서, iRNA는 야생형 및 돌연변이 ALAS1 전사물 둘 모두를 표적으로 한다. 또 다른 구현예에서, iRNA는 ALAS1의 특정 전사물 변이체(예를 들어, 인간 ALAS1 변이체 1)를 표적으로 한다. 또 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 다수의 전사물 변이체(예를 들어, 인간 ALAS1의 변이체 1 및 변이체 2 둘 모두)를 표적으로 한다.

[0063] 한 구현예에서, 본 발명에 특정된 iRNA는 ALAS1 RNA 전사물의 비-코딩 영역, 예를 들어, 전사물의 5' 또는 3' 비번역 영역을 표적으로 한다.

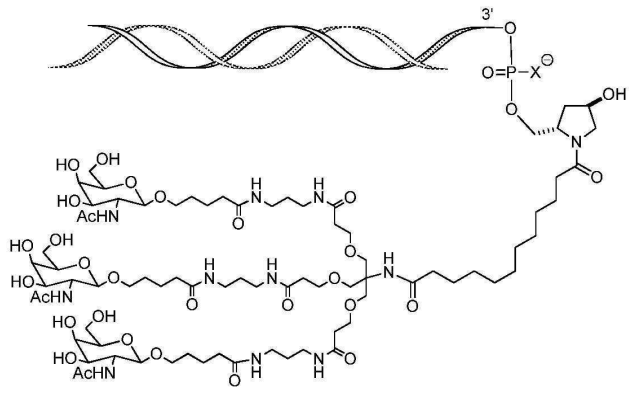
[0064] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 본원에 기재된 바와 같이 표적화 모이어티 및/또는 리간드로 작용할 수 있는 컨쥬게이트, 예를 들어, 탄수화물 컨쥬게이트의 형태이다. 한 구현예에서, 컨쥬게이트는 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다. 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 링커, 예를 들어, 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착된다.

[0065] 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체를 포함한다. 이러한 컨쥬게이트는 또한 GalNAc 컨쥬게이트로 본원에서 언급된다. 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 RNAi 작용제를 특정 세포, 예를 들어, 간 세포(liver cell), 예를 들어, 간세포(hepatocyte)로 표적화시킨다. GalNAc 유도체는 링커, 예를 들어, 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트는 하기와 같다:

[0066] 

.

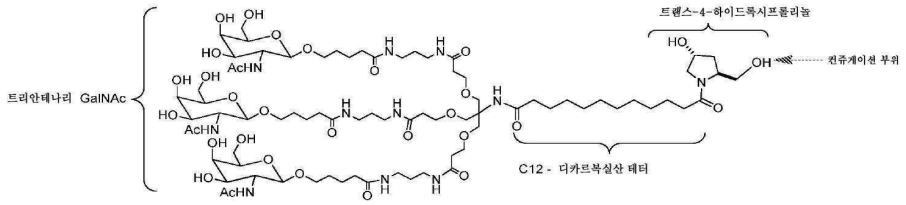
[0067] 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 링커, 예를 들어, X가 O 또는 S인 하기 개략도에 제시된 바와 같은 링커를 통해 탄수화물 컨쥬게이트에 부착된다:

[0068] 

.

[0069] 일부 구현예에서, X는 O다. 일부 구현예에서, X는 S이다.

[0070] 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 표 1에서 정의되고 하기 제시되는 바와 같이 L96에 컨쥬게이션된다:

[0071] 

.

[0072] 한 구현예에서, dsRNA는 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개 또는 모두를 갖는다:

[0073] (i) dsRNA는 화학적으로 합성되고, 예를 들어, 고상 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 합성된다;

[0074] (ii) dsRNA 내의 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 예를 들어, 모든 뉴클레오티드는 2'-OMe 또는 2'-F 변형되거나, 2'-OMe 및 2'-F이 조합되어 변형된다;

[0075] (iii) 모든 뉴클레오티드는 3'-5' 포스포디에스테르 결합을 통해 연결된다;

[0076] (iv) 센스 가닥은 21개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이들로 구성된다;

[0077] (v) 안티센스 가닥은 23개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이들로 구성된다;

[0078] (vi) dsRNA는 센스 가닥의 3'-말단에 블런트-말단을 갖는다;

[0079] (vii) dsRNA는 안티센스 가닥의 3'-말단에 3'-오버행을 갖고, 예를 들어, 2-뉴클레오티드 오버행을 갖는다;

[0080] (viii) dsRNA는 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 함유하는 리간드에 공유적으로 부착된다;

[0081] (ix) 센스 가닥의 3'-말단은 트리안테나리(triantennary) GalNAc 모이어티(예를 들어, 표 1에서 정의된 바와 같이 본원에서 L96으로 언급됨)에 컨쥬게이션된다. 한 구현예에서, 3'-말단은 포스포디에스테르 결합을 통해 트리안테나리 GalNAc 모이어티에 연결된다;

[0082] (x) dsRNA는 하나 이상(예를 들어, 4개)의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는다. 한 구현예에서, 포스포로티오에이트 결합은 안티센스 가닥의 3' 말단 및 5' 말단에 위치된다. 한 구현예에서, 2개의 포스포로티오에이트 결합은 3' 말단에 위치되고, 2개의 포스포로티오에이트 결합은 안티센스 가닥의 5' 말단에 위치된다;

[0083] (xi) dsRNA는 하나 이상(예를 들어, 2개)의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 센스 가닥을 갖는다. 한 구현예에서, 하나 이상(예를 들어, 2개)의 포스포로티오에이트 결합은 센스 가닥의 5' 말단에 위치된다;

[0084] (xii) 센스 가닥의 21개의 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 상보적인 21개의 뉴클레오티드에 하이브리드화된다;

[0085] (xiii) dsRNA는 21개의 뉴클레오티드 염기쌍 및 안티센스 가닥의 3'말단에 2-염기 오버행을 형성한다;

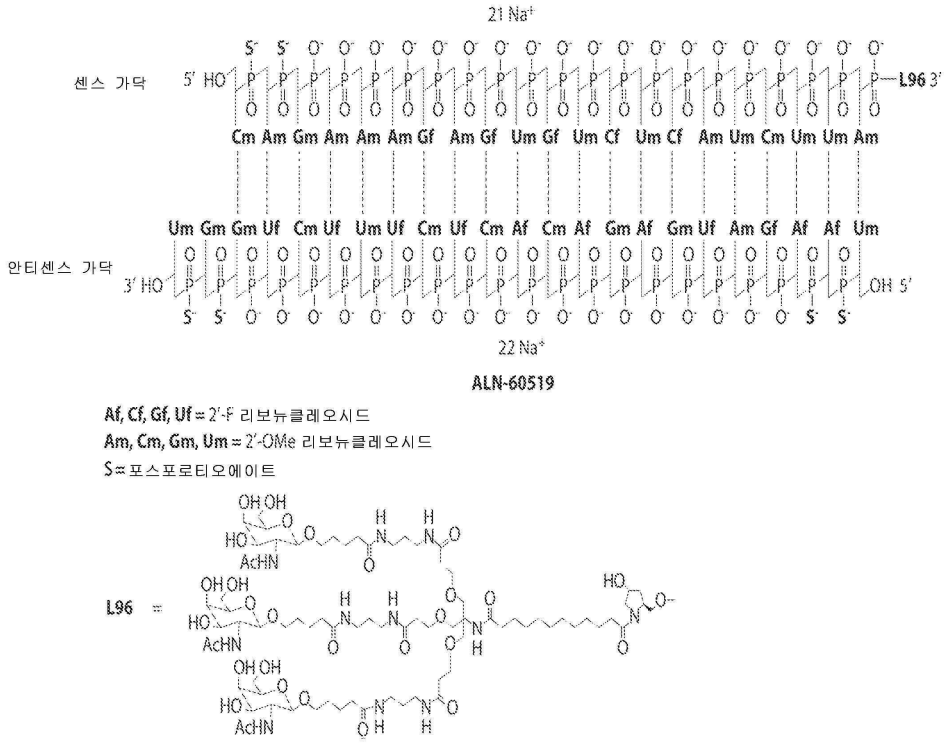
[0086] (xiv) dsRNA는 AD-60519의 서열을 갖는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하거나, 이들로 구성된다;

[0087] (xv) dsRNA는 AD-60519의 센스 가닥의 변형 중 10개, 12개, 14개, 16개, 18개, 19개, 20개 또는 모두를 갖는 센스 가닥을 갖는다;

[0088] (xvi) dsRNA는 AD-60519의 안티센스 가닥의 변형 중 10개, 12개, 14개, 16개, 18개, 19개, 20개 또는 모두를 갖는 안티센스 가닥을 갖는다; 또는

[0089] (xvii) dsRNA는 AD-60519의 듀플렉스 서열 및 모든 변형을 갖는다.

[0090] 구현예에서, dsRNA는 하기 구조를 갖는 컨쥬게이트(또한 본원에서 AD-60519 또는 ALN-60519로 언급됨)(출현 순서대로 각각 SEQ ID NO 5238 내지 5239)의 형태로 존재한다:



[0091]

[0092] 한 양태에서, 본원에 기재된 iRNA 중 하나 이상 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 전달 비히클을 포함하는 조성물, 예를 들어, 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 한 구현예에서, 조성물은 유기체, 일반적으로 인간 대상체에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 조성물은 포르피린증, 예를 들어, AIP를 치료하기 위해 사용된다.

[0093] 한 양태에서, 본원에 제공된 iRNA는 ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이며, 상기 dsRNA는 15개 내지 30개의 염기쌍 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:1 또는 382의 적어도 15개의 연속적 뉴클레오티드에 상보적이다.

[0094] 추가 양태에서, 본원에 제공되는 iRNA는 안티센스 가닥에 상보적인 센스 가닥을 포함하는 이중 가닥 RNAi(dsRNA)이며, 상기 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 상보적인 영역을 포함하고, 각각의 가닥은 약 14개 내지 약 30개의 뉴클레오티드를 갖고, 상기 이중 가닥 RNAi 작용제는 하기 화학식 (III)에 의해 표현된다:

[0095] [화학식 III]

[0096] 센스: 5' n_p-N_a-$(XXX)_i$-N_b-YYY-N_b-$(ZZZ)_j$-N_a-n_q 3'

[0097] 안티센스: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'-n_q' 5'

[0098] 상기 식에서:

[0099] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0100] p, p', q, 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이고;

[0101] 각각의 N_a 및 N_a'는 독립적으로 변형되거나 변형되지 않은 0개 내지 25개의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열 또는 이의 조합물이고, 상기 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하고;

[0102] 각각의 N_b 및 N_b'는 독립적으로 변형되거나 변형되지 않은 0개 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열 또는 이들의 조합물이고;

[0103] 각각의 n_p, n_p', n_q, 및 n_q'는 독립적으로 오버행 뉴클레오티드이고;

[0104] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 3개의 연속적 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한

변형의 한 모티프이고;

[0105] N_b 상의 변형은 Y 상의 변형과 상이하고, N_b' 상의 변형은 Y' 상의 변형과 상이하다.

[0106] 구현예에서, 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이션된다.

[0107] 구현예에서, i는 1이거나; j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다.

[0108] 구현예에서, k는 1이거나; l은 1이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0109] 구현예에서, XXX는 X'X'X'에 상보적이고, YYY는 Y'Y'Y'에 상보적이고, ZZZ는 Z'Z'Z'에 상보적이다.

[0110] 구현예에서, Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터의 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에 존재한다.

[0111] 구현예에서, Y'은 2'-O-메틸이다.

[0112] 구현예에서, 듀플렉스 영역은 15개 내지 30개의 뉴클레오티드쌍 길이이다.

[0113] 구현예에서, 듀플렉스 영역은 17개 내지 23개의 뉴클레오티드쌍 길이이다.

[0114] 구현예에서, 듀플렉스 영역은 19개 내지 21개의 뉴클레오티드쌍 길이이다.

[0115] 구현예에서, 듀플렉스 영역은 21개 내지 23개의 뉴클레오티드쌍 길이이다.

[0116] 구현예에서, 뉴클레오티드 상의 변형은 잠금 핵산(LNA), 무고리 뉴클레오티드, 헥시톨 또는 헥소스 핵산(HNA), 사이클로헥센 핵산(CeNA), 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0117] 구현예에서, 뉴클레오티드 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

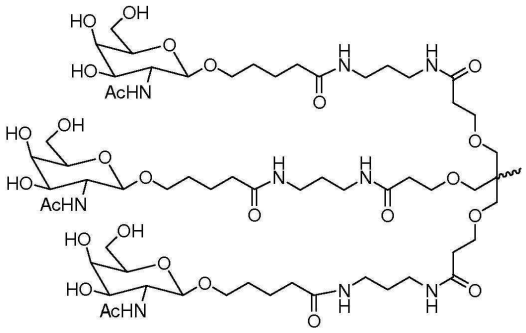
[0118] 구현예에서, 뉴클레오티드 상의 변형은 2'-O-메틸, 2'-플루오로 또는 둘 모두이다.

[0119] 구현예에서, 리간드는 탄수화물을 포함한다.

[0120] 구현예에서, 리간드는 링커를 통해 부착된다.

[0121] 구현예에서, 링커는 2가 또는 3가의 분지된 링커이다.

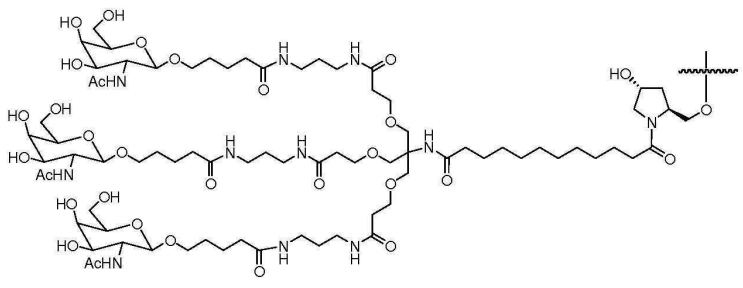
[0122] 구현예에서, 리간드는 하기와 같다:

[0123] 

.

[0124] 구현예에서, 리간드 및 링커는 하기 화학식 (XXIV)에 제시된 바와 같다:

[0125] [화학식 XXIV]

[0126] 

.

[0127] 구현예에서, 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 부착된다.

[0128] 구현예에서, dsRNA는 표 21 내지 표 40에 제공된 서열의 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열로 구성되거나 이들을 포함한다.

[0129] 추가 양태에서, 본원에 제공되는 iRNA는 ALAS1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)이며, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 ALAS1 RNA 전사물에 대한 상보성 영역을 포함하고, 안티센스 가닥은 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에 나열된 안티센스 서열 중 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드까지 상이한 적어도 15개의 연속적 뉴클레오티드를 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오티드는 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에 나열된 안티센스 서열에 비해 더 적은 변형, 더 많은 변형, 또는 상이한 변형을 갖는다.

[0130] 구현예에서, 센스 및 안티센스 서열은, 예를 들어, 본원에 제공된 실시예에 개시된 검정을 이용하여 평가시 ALAS1 mRNA 발현을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85% 또는 90%까지 억제하는 본원에 개시된 듀플렉스의 센스 및 안티센스 서열이다.

[0131] 구현예에서, ALAS1 mRNA 발현은, 예를 들어, 간 생검 샘플을 이용하여 평가되는 바와 같은 간에서의 ALAS1 mRNA 수준을 기초로 하여 평가된다. 구현예에서, ALAS1 mRNA 발현은 생물학적 유체, 예를 들어, 혈액, 혈청, 혈장, 뇌척수액, 또는 소변 중 ALAS1 mRNA 수준을 기초로 하여 평가된다. 구현예에서, ALAS1 mRNA 발현은 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 검정, 예를 들어, 본원 또는 문헌[Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, February 7-12, 2012) 또는 Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, published online December 19, 2013)]에 기재된 바와 같은 cERD 검정을 이용하여 평가된다.

[0132] 일부 구현예에서, dsRNA는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드, 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0134] 일부 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 무고리 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포라미데이트, 및 비-자연 염기 포함 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0135] 일부 구현예에서, 상보성 영역은 적어도 17개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0136] 일부 구현예에서, 상보성 영역은 19개 내지 21개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0137] 일부 구현예에서, 상보성 영역은 19개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0138] 일부 구현예에서, 각각의 가닥은 30개 이하의 뉴클레오티드 길이이다.

[0139] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3'-오버행을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다.

[0140] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 dsRNA는 추가로 리간드를 포함한다.

[0142] 일부 구현예에서, 리간드는 GalNAc 리간드이다.

[0143] 일부 구현예에서, 리간드는 dsRNA를 간세포로 표적화시킨다.

[0144] 일부 구현예에서, 리간드는 dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에 컨쥬게이션된다.

[0145] 일부 구현예에서, 상보성 영역은 표 21 내지 표 40에 나열된 안티센스 서열로부터 선택된 안티센스 서열, 또는 뉴클레오티드 중 일부 또는 전부가 변형되지 않은 상응하는 안티센스 서열로 구성된다. 구현예에서, 상보성 영

역은 서열 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU(SEQ ID NO: 4153) 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU(SEQ ID NO: 4154)로 구성된다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 듀플렉스 AD-60489의 안티센스 서열로 구성된다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 듀플렉스 AD-60519의 안티센스 서열로 구성된다.

[0146] 구현예에서, 상보성 영역은, 예를 들어, 본원에 제공된 실시예에 개시된 검정을 이용하여 평가시 ALAS1 mRNA 발현을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85% 또는 90%까지 억제하는 본원에 개시된 듀플렉스로부터 선택된 안티센스 서열로 구성된다.

[0147] 일부 구현예에서, dsRNA는 표 21 내지 표 40으로부터 선택된 센스 가닥 서열로 구성된 센스 가닥, 및 표 21 내지 표 40으로부터 선택된 안티센스 서열로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, dsRNA는 표 21 내지 표 40에 개시된 듀플렉스의 센스 및 안티센스 서열로부터 선택된 상응하는 센스 및 안티센스 서열의 쌍을 포함한다.

[0148] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 특정된 iRNA(예를 들어, dsRNA) 중 적어도 하나를 함유하는 세포를 제공한다. 세포는 일반적으로 포유동물 세포, 예를 들어, 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 적혈구 세포이다. 다른 구현예에서, 세포는 간 세포(예를 들어, 간세포)이다.

[0149] 한 양태에서, ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 상기 조성물은 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 포함한다.

[0150] 본원에 기재된 약학적 조성물의 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 완충되지 않은 용액으로 투여된다. 구현예에서, 완충되지 않은 용액은 염수 또는 물, 예를 들어, 주사용수이다.

[0151] 구현예에서, 약학적 조성물은 AD-60519 및 주사용수를 포함한다. 구현예에서, 조성물은 약 100 내지 300 mg/mℓ, 예를 들어, 200 mg/mℓ의 AD-60519를 포함한다. 구현예에서, 조성물은 6.0 내지 7.5, 예를 들어, 약 7.0의 pH를 갖는다. 구현예에서, 조성물은 피하 주사용 조성물이다. 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.3 내지 1 mℓ, 예를 들어 0.55 mℓ의 부피로 용기(예를 들어, 유리 바이알, 예를 들어, 2 mℓ 유리 바이알) 내에 패키징된다. 구현예에서, 약학적 조성물은 실시예에서 본원에 기재된 바와 같은 ALN-AS1이다.

[0152] 본원에 기재된 약학적 조성물의 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 완충액과 함께 투여된다. 구현예에서, 완충액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 구현예에서, 완충액은 포스페이트 완충 염수(PBS)이다.

[0153] 본원에 기재된 약학적 조성물의 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 간세포로 표적화된다.

[0154] 본원에 기재된 약학적 조성물의 구현예에서, 조성물은 정맥내 투여된다.

[0155] 본원에 기재된 약학적 조성물의 구현예에서, 조성물은 피하 투여된다.

[0156] 구현예에서, 약학적 조성물은 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 간세포로 표적화시키는 리간드(예를 들어, GalNAc 리간드)를 포함하는 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 포함한다.

[0157] 구현예에서, 약학적 조성물은 리간드(예를 들어, GalNAc 리간드)를 포함하는 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 포함하며, 약학적 조성물은 피하 투여된다. 구현예에서, 리간드는 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 간세포로 표적화시킨다.

[0158] 특정 구현예에서, 약학적 조성물, 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 지질 제형을 포함한다. 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 LNP 제형, 예를 들어, MC3 제형으로 존재한다. 일부 구현예에서, LNP 제형은 RNAi 작용제를 특정 세포, 예를 들어, 간 세포, 예를 들어, 간세포로 표적화시킨다. 구현예에서, 지질 제형은 LNP11 제형이다. 구현예에서, 조성물은 정맥내 투여된다.

[0159] 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 투여 요법에 따른 투여, 예를 들어, 4주에 1회 이하, 3주에 1회 이하, 2주에 1회 이하, 또는 1주에 1회 이하의 투여용으로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 1개월 이상, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월 또는 6개월, 또는 1년 이상 유지될 수 있다.

[0160] 또 다른 구현예에서, 본 발명에 특정된 iRNA, 예를 들어, ALAS1을 표적으로 하는 dsRNA를 함유하는 조성물은 비-iRNA 치료제, 예를 들어, 포르피린증(예를 들어, AIP), 또는 포르피린증의 증상(예를 들어, 동통)을 치료하는 것으로 공지된 작용제와 함께 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명에 특정된 iRNA, 예를 들어, AIP를 표적으로 하는 dsRNA를 함유하는 조성물은 비-iRNA 치료 요법제, 예를 들어, 헤민 또는 글루코스(예를 들어, 글루코스

주입액(예를 들어, IV 글루코스))와 함께 투여된다. 예를 들어, 본 발명에서 특정된 iRNA는 글루코스, 덱스트로스, 또는 에너지 균형(예를 들어, 전체 비경구 영양)을 회복시키는 작용을 하는 유사한 치료제 전에, 후에, 또는 동시에 투여될 수 있다. 본 발명에서 특정된 iRNA는 또한 헴 생성물(예를 들어, 헤민, 헴 아르기네이트, 또는 헴 알부민)의 투여 전, 후, 또는 동시에 투여될 수 있고, 임의로 또한 글루코스(예를 들어, IV 글루코스) 등과 조합하여 투여될 수 있다.

[0161] 통상적으로, 포르피린증의 치료를 위해 투여되는 글루코스는 정맥내(IV) 투여된다. 글루코스의 정맥내 투여는 "IV 글루코스"로 본원에서 언급된다. 그러나, 글루코스가 다른 수단에 의해 투여되는 대안적 구현예가 또한 고려된다.

[0162] 한 구현예에서, ALAS1 iRNA가 환자에게 투여된 후, 비-iRNA 작용제 또는 치료 요법제(예를 들어, 글루코스 및/또는 헴 생성물)이 환자에게 투여된다(혹은 그 반대로 투여된다). 또 다른 구현예에서, ALAS1 iRNA 및 비-iRNA 치료제 또는 치료 요법제는 동시에 투여된다.

[0163] 한 양태에서, (a) 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 세포에 도입시키는 단계, 및 (b) ALAS1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 획득함으로써 세포에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 시간 동안 단계 (a)의 세포를 유지시키는 단계를 포함하는, 세포에서 ALAS1 발현을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0164] 한 양태에서, 세포(예를 들어, 적혈구 세포 또는 간 세포, 예를 들어, 간세포)에서 ALAS1 유전자의 발현을 감소시키거나 억제하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0165] (a) 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)을 세포에 도입시키는 단계로서, 상기 dsRNA가 서로 상보적인 적어도 2개의 서열을 포함하는, 단계. dsRNA는 제1 서열을 갖는 센스 가닥 및 제2 서열을 갖는 안티센스 가닥을 가지며, 안티센스 가닥은 ALAS1을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 상보성 영역을 갖고, 여기서 상보성 영역은 30개의 뉴클레오티드 이하, 즉, 15개 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 및 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이이고, 여기서 ALAS1을 발현하는 세포와 접촉시 dsRNA는 ALAS1 유전자의 발현을 적어도 10%, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 이상 억제한다;

[0166] (b) ALAS1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 획득함으로써 세포에서 ALAS1 유전자의 발현을 감소시키거나 억제하기에 충분한 시간 동안 단계 (a)의 세포를 유지시키는 단계.

[0167] 세포에서 ALAS1 발현을 억제하는 상기 방법의 구현예에서, 세포는 생체외, 시험관내, 또는 생체내에서 처리된다. 구현예에서, 세포는 간세포이다.

[0168] 구현예에서, 세포는 ALAS1 발현과 관련된 장애의 치료, 예방 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에 존재한다.

[0169] 구현예에서, 장애는 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 급성 간헐 포르피린증 또는 ALA-탈수효소 결핍 포르피린증이다.

[0170] 구현예에서, 포르피린증은 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), 및 간적혈구조혈포르피린증으로부터 선택된 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증이다.

[0171] 구현예에서, ALAS1의 발현은 적어도 30%까지 억제된다.

[0172] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 0.01 내지 1 nM의 범위 내의 IC_{50}을 갖는다.

[0173] 특정 구현예에서, 세포(예를 들어, 간세포)는 포유동물 세포(예를 들어, 인간, 비-인간 영장류, 또는 설치류 세포)이다.

[0174] 한 구현예에서, 세포는 생체외, 시험관내, 또는 생체내에서 처리된다(예를 들어, 세포는 대상체(예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애의 치료, 예방 및/또는 관리를 필요로 하는 환자)에 존재한다).

[0175] 한 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP 또는 도스 포르피린증), 급성 간헐 포르피린증(AIP), 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증(CEP), 지연피부포르피린증(PCT), 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증, 또는 HCP), 혼합 포르피린증(VP), 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), 또는 영아의 일과성 적혈구포르피린증의 위험이 있거나 이들로 진단된 포유동물(예를 들어, 인간)이다. 일부 구현예에서, 장애는 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP),

AIP, HCP, 또는 VP이다. 특정 구현예에서, 장애는 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP) 또는 AIP이다.

[0176] 구현예에서, 포르피린증은 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), 및 간적혈구조혈포르피린증으로부터 선택된 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증이다.

[0177] 한 구현예에서, 도입된 dsRNA는 세포에서 ALAS1 유전자의 발현을 감소시키거나 억제한다.

[0178] 한 구현예에서, 도입된 dsRNA는 참조(예를 들어, 미처리된 세포 또는 비-표적화 대조군 dsRNA로 처리된 세포)에 비해 ALAS1 유전자의 발현, 또는 하나 이상의 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, δ-아미노레불린산(ALA), 포르포빌리노겐(PBG), 하이드록시메틸빌란(HMB), 유로포르피리노겐 I 또는 III, 코프로포르피리노겐 I 또는 III, 프로토포르피리노겐 IX, 및 프로토포르피린 IX) 또는 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준을 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 감소시키거나 억제한다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, ALAS1은 포르피린 경로의 첫 번째 효소이다. 따라서, ALAS1 유전자의 발현을 감소시키는 것은 하나 이상의 포르피린 전구체, 포르피린 또는 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준을 감소시킬 것이다.

[0179] 다른 양태에서, 본 발명은 ALAS1 발현과 관련된 병리학적 과정(예를 들어, 포르피린, 포르피린 전구체를 수반하는 병리학적 과정, 또는 포르피린 경로에서의 결함, 예를 들어, 포르피린증)을 치료하거나, 예방하거나, 관리하기 위한 방법을 제공한다. 한 구현예에서, 상기 방법은 효과적인(예를 들어, 치료적 또는 예방적으로 효과적인) 양의 본원에 특정된 iRNA 중 하나 이상을 대상체, 예를 들어, 상기 치료, 예방 또는 관리를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함한다.

[0180] 한 양태에서, 본원에 기재된 치료적 유효량의 iRNA(예를 들어, dsRNA), 또는 본원에 기재된 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 포함하는 조성물을 ALAS1 발현과 관련된 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, ALAS1 발현과 관련된 장애를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0181] 한 양태에서, 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)을 포르피린증의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 포르피린증을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 dsRNA는 15개 내지 30개의 염기쌍 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:382의 적어도 15개의 연속적 뉴클레오티드에 상보적이다.

[0182] 한 구현예에서, 대상체(예를 들어, 환자)는 포르피린증을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체(예를 들어, 환자)는 포르피린증이 발생할 위험이 있다. 일부 구현예에서, ALAS1을 표적으로 하는 iRNA의 투여는 환자에서 ALAS1과 관련된 장애의 적어도 하나의 증상의 중증도를 완화시키거나 경감시킨다.

[0183] 한 구현예에서, 대상체는 ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(도스 포르피린증), 급성 간헐 포르피린증(AIP), 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증(CEP), 지연피부포르피린증(PCT), 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증, 또는 HCP), 혼합 포르피린증(VP), 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), 또는 영아의 일과성 적혈구포르피린증의 위험이 있거나, 이들로 진단된 적이 있는 포유동물(예를 들어, 인간)이다. 추가 구현예에서, 포르피린증은 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), AIP, HCP, 또는 VP이다. 일부 상기 구현예에서, 장애는 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP) 또는 AIP이다.

[0184] 구현예에서, 대상체는 포르피린증을 갖거나, 포르피린증이 발생할 위험이 있다. 구현예에서, 포르피린증은 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), 및 간적혈구조혈포르피린증으로부터 선택된 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증이다.

[0185] 구현예에서, 포르피린증, 포르피린증의 증상, 전구증상, 또는 포르피린증의 발작은 본원에 기재된 바와 같은 촉진 요인에 대한 노출에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 촉진 요인은 화학제품 노출이다. 일부 구현예에서, 촉진 요인은 약물, 예를 들어, 처방 약물 또는 일반 약물이다. 일부 구현예에서, 촉진 요인은 월경 주기, 예를 들어, 월경 주기의 특정 단계, 예를 들어 황체기이다.

[0186] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 포르피린증의 급성 발작 후에 투여된다.

[0187] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 포르피린증의 급성 발작 동안 투여된다.

[0188] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 포르피린증의 급성 발작을 예방하기 위해 예방적으로 투여된다.

[0189] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 LNP 제형으로 제형화된다.

[0190] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 GalNAc 컨쥬게이트의 형태이다.

[0191] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 0.05 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0192] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 0.01 mg/kg(대상체의 체중) 내지 5 mg/kg의 농도로 투여된다.

[0193] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 LNP 제형으로 제형화되고, 0.05 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0194] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 GalNAc 컨쥬게이트의 형태이고, 0.5 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트의 iRNA는, 예를 들어, 주 당 1회로 10 mg/kg 미만(예를 들어, 5 mg/kg 이하)의 용량; 예를 들어, 주 당 1회로, 예를 들어, 1 mg/kg 이하, 2.5 mg/kg 이하, 또는 5 mg/kg 이하의 용량으로 투여된다. 한 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트의 iRNA는, 예를 들어, 주 당 1회로 약 2.5 mg/kg 이하의 용량으로 투여된다. 한 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트의 iRNA의 투여는 피하 투여이다.

[0195] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 GalNAc 컨쥬게이트의 형태이고, 0 내지 5 mg/kg, 예를 들어, 0 내지 2.5 mg/kg 또는 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로, 예를 들어, 피하 투여된다. 구현예에서, iRNA는 매주 투여된다. 구현예에서, iRNA는 iRNA 및 주사용수를 포함하는 조성물로 투여된다. 구현예에서, iRNA는 AD-60519이다. 구현예에서, 조성물은 약 200 mg/㎖의 농도로 iRNA, 예를 들어, AD-60519를 포함한다.

[0196] 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 포르피린 또는 포리프린 전구체의 수준을 감소시킨다.

[0197] 구현예에서, 상기 수준은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%까지 감소된다. 구현예에서, 상기 수준은 적어도 30%까지 감소된다.

[0198] 구현예에서, 포르피린 전구체는 δ-아미노레불린산(ALA) 또는 포르포필리노겐(PBG)이다.

[0199] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 0.01 내지 1 nM의 범위 내의 IC_{50}을 갖는다.

[0200] 구현예에서, 본원에 기재된 방법은,

[0201] (i) ALAS1 관련 장애(예를 들어, 포르피린증)와 관련된 증상을 개선시키거나,

[0202] (ii) 대상체에서 ALAS1 발현을 억제하거나(예를 들어, cERD 검정을 이용하여 평가됨),

[0203] (iii) 대상체에서 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 또는 PBG) 또는 포르피린의 수준을 감소시키거나,

[0204] (iv) 대상체에서 포르피린증과 관련된 증상의 급성 발작의 빈도를 감소시키거나,

[0205] (v) 대상체가 촉진 요인(예를 들어, 월경 전기 또는 황체기)에 노출되는 경우 대상체에서 포르피린과 관련된 증상의 급성 발작의 발병률을 감소시킨다.

[0206] 구현예에서, 상기 방법은 동통 및/또는 진행 신경병증을 개선시킨다.

[0207] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 투여 요법에 따라 투여된다.

[0208] 일부 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 포르피린증의 급성 발작 전 또는 동안 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 포르피린증의 급성 발작 전에 투여된다.

[0209] 일부 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 전구증상 동안 투여된다. 구현예에서, 전구증상은 복통, 구역, 심리적 증후군(예를 들어, 불안), 안절부절증 및/또는 불면증을 특징으로 한다.

[0210] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 월경 주기의 특정 단계, 예를 들어, 황체기 동안 투여된다. 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어, 발작의 중증도, 기간, 또는 빈도를 감소시킴으로써 포르피린증의 주기적 발작을 개선시키거나 예방한다. 구현예에서, 주기적 발작은 촉진 요인과 관련된다. 구현예에서, 촉진 요인은 월경 주기, 예를 들어, 월경 주기의 특정 단계, 예를 들어, 황체기이다.

[0211] 구현예에서, 대상체는 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는다. 구현예에서, ALA 및/또는 PBG의 수준은 대상체로부터의 혈장 또는 소변 내에서 상승된다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, 간성 포르피린증을 갖거나, 이들이 발생할 위험이 있다. 구현예에서, 대상체는 무증상 대상체이다. 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같이 포르피린증과 관련된 유전적 변화(예를 들어, 유전자 돌연변이)를 갖는다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증을 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 동통(예를 들어, 만성 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)으로 고통받는다. 구현예에서, 대상체는 급성 발작으로 고통받지 않고, 동통(예를 들어, 만성 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)으로 고통받는다. 구현예에서, 동통은 복통이다.

[0212] 구현예에서, 대상체는, (a) ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖고, (b) 동통(예를 들어, 만성 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)으로 고통받는다. 구현예에서, 동통은 복통이다.

[0213] 구현예에서, 대상체는 상승되는 ALA 및/또는 PBG의 혈장 수준 및/또는 소변 수준을 갖는다. 구현예에서, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준은 다른 증상, 예를 들어, 동통(예를 들어, 만성 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)을 수반한다. 구현예에서, 동통은 복통이다. 구현예에서, 대상체는 무증상 대상체이다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증과 관련된 유전적 돌연변이, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 돌연변이를 갖는다.

[0214] 구현예에서, 대상체는 상승되는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준(예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준)을 갖고, 예를 들어, 상기 수준은 참조 값보다 크거나, 참조 값보다 크거나 동일하다. 구현예에서, 상기 수준은 참조 값보다 크다. 구현예에서, 참조 값은 건강한 개체의 샘플에서의 평균 수준을 초과하는 2개의 표준 편차이다. 구현예에서, 참조 값은 참조 상한(upper reference limit)이다.

[0215] 구현예에서, 대상체는 참조 상한보다 2배, 3배, 4배, 또는 5배 더 크거나, 이보다 크거나 동일한 ALA 및/또는 PBG의 혈장 수준 및/또는 소변 수준을 갖는다. 본원에서 사용되는 "참조 상한"은 참조 샘플, 예를 들어, 정상(예를 들어, 야생형) 또는 건강한 개체, 예를 들어, 포르피린증과 관련된 유전적 돌연변이를 갖지 않는 개체 및/또는 포르피린증으로 고통받지 않는 개체의 샘플에 대한 95% 신뢰구간의 상한인 수준을 나타낸다. 구현예에서, 대상체는 참조 상한보다 2배 내지 4배 더 큰 ALA 및/또는 PBG의 소변 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 참조 상한보다 4배 더 큰 ALA 및/또는 PBG의 소변 수준을 갖는다.

[0216] 구현예에서, 혈장 PBG에 대한 참조 값은 0.12 μmol/ℓ이다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 0.12 μmol/ℓ, 0.24 μmol/ℓ, 0.36 μmol/ℓ, 0.48 μmol/ℓ, 또는 0.60 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 PBG 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 0.48 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 PBG의 혈장 수준을 갖는다.

[0217] 구현예에서, 소변 PBG에 대한 참조 값은 1.2 mmol/mol 크레아티닌이다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 1.2 mmol/mol 크레아티닌, 2.4 mmol/mol 크레아티닌, 3.6 mmol/mol 크레아티닌, 4.8 mmol/mol 크레아티닌, 또는 6.0 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 PBG 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 4.8 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 PBG의 소변 수준을 갖는다.

[0218] 구현예에서, 혈장 ALA에 대한 참조 값은 0.12 μmol/ℓ이다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 0.12 μmol/ℓ, 0.24 μmol/ℓ, 0.36 μmol/ℓ, 0.48 μmol/ℓ, 또는 0.60 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 ALA 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 0.48 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 ALA 수준을 갖는다.

[0219] 구현예에서, 소변 ALA에 대한 참조 값은 3.1 mmol/mol 크레아티닌이다. 구현예에서, 대상체는 인간이며, 3.1 mmol/mol 크레아티닌, 6.2 mmol/mol 크레아티닌, 9.3 mmol/mol 크레아티닌, 12.4 mmol/mol 크레아티닌, 또는 15.5 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 ALA 수준을 갖는다.

[0220] 구현예에서, 상기 방법은 포르피린증의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시킨다. 구현예에서, 상기 방법은 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 감소시킨다. 구현예에서, 상기 방법은 동통(예를 들어, 만성 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)을 감소시킨다. 구현예에서, 동통은 복통이다. 구현예에서, 동통은 신경병증성 동통(예를 들어, 급성 포르피린증의 진행 신경병증과 관련된 동통)이다. 동통의 감소는, 예를 들어, 동통의 예방, 동통의 발생의 지연, 동통의 빈도의 감소, 및/또는 동통의 중증도의 감소를 포함할 수 있다. 구현예에서, 동통의 감소는 대상체의 동통 약물의 사용을 기초로 하여 평가된다.

[0221] 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어, 발작의 중증도, 기간, 또는 빈도를 감소시킴으로써 포르피린증의 급성 발작을 개선시키거나 예방한다.

[0222] 구현예에서, 상기 방법은 신경 손상을 감소시키거나 예방한다.

[0223] 구현예에서, 상기 방법은 임상 척도, 예를 들어, 근육 및/또는 신경 기능의 임상 척도, 예를 들어, EMG 및/또는 신경 전달 속도의 악화를 예방(예를 들어, 이상 발생을 예방)하거나, 이의 개선을 발생시킨다.

[0224] 구현예에서, 상기 방법은 대상체에 의한 헴 사용을 감소시킨다.

[0225] 구현예에서, 상기 방법은 대상체에 의한 동통 약물 사용을 감소시킨다.

[0226] 구현예에서, 상기 방법은 입원을 감소시킨다.

[0227] 구현예에서, 상기 방법은 ALA 및/또는 PBG의 수준(예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 혈장 또는 소변 수준)을 감소시키는데 효과적이다. 구현예에서, 상기 방법은 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준에서 소정의 감소를 발생시키는데 효과적이다.

[0228] 구현예에서, 소정의 감소는 참조 값 이하의 값으로의 감소이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 상한이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 샘플에서의 평균 수준을 초과하는 2개의 표준 편차인 값이다.

[0229] 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 ALA 및/또는 PBG의 수준을 참조 상한의 2배 아래의 수준으로 감소시키기에 효과적이다. 구현예에서, 상기 방법은 ALA의 수준을 참조 상한의 2배 아래로 감소시키기에 효과적이다. 구현예에서, 상기 방법은 PBG의 수준을 참조 상한의 2배 아래로 감소시키기에 효과적이다.

[0230] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은, 예를 들어, 투여 요법에 따라 단일 용량 또는 다수 용량으로 투여된다.

[0231] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 포르피린증이 발생할 위험이 있는 대상체에 예방적으로 투여된다. 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 사춘기 시작시에 예방적으로 투여된다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증과 관련된 유전적 돌연변이를 갖고/갖거나, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준(예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 혈장 또는 소변 수준)을 갖는다. 구현예에서, 돌연변이는 개체가 급성 발작에 민감(예를 들어, 촉진 요인, 예를 들어, 약물, 식이 또는 다른 촉진 요인, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 촉진 요인에 노출시)하도록 만든다. 구현예에서, 돌연변이는 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 상승된 수준과 관련된다. 구현예에서, 돌연변이는 만성 동통(예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)과 관련된다.

[0232] 구현예에서, 돌연변이는 ALAS1 유전자에서의 돌연변이이다. 구현예에서, 돌연변이는 ALAS1 유전자 프로모터 내, 또는 ALAS1 유전자로부터의 업스트림 또는 다운스트림 영역 내에서의 돌연변이이다. 구현예에서, 돌연변이는 ALAS1과 상호작용하는 전사 인자 또는 다른 유전자에서의 돌연변이이다. 구현예에서, 돌연변이는 헴 생합성 경로 내의 효소를 인코딩하는 유전자 내의 돌연변이이다.

[0233] 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA 또는 이의 컨쥬게이트) 또는 iRNA를 포함하는 조성물은 피하 투여된다. 구현예에서, iRNA는 GalNAc 컨쥬게이트의 형태로 존재한다. 구현예에서, iRNA(예를 들어, dsRNA)는 0.5 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, iRNA는 주 당 1회로 10 mg/kg 미만(예를 들어, 5 mg/kg 이하)의 용량; 예를 들어, 주 당 1회로, 예를 들어, 1 mg/kg 이하, 2.5 mg/kg 이하, 또는 5 mg/kg 이하의 용량으로 투여된다. 한 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, 주 당 1회로 약 2.5 mg/kg 이하의 용량으로 투여된다.

[0234] 구현예에서, 치료되는 대상체는 무증상 대상체이고, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖는다. 구현예에서, 대상체는 재발성 포르피린성 발작으로 고통받는다.

[0235] 구현예에서, iRNA(예를 들어, AD-60519)는 5 mg/kg 미만, 예를 들어, 0.1, 0.35, 1.0, 또는 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 구현예에서, iRNA(예를 들어, AD-60519)는 반복된 용량, 예를 들어, 매주의 용량으로 투여된다.

[0236] 한 구현예에서, 대상체는 무증상 대상체이고, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖고, iRNA(예를 들어, AD-60519)는 단일 용량, 예를 들어, 0.1, 0.35, 1.0, 또는 2.5 mg/kg; 또는 반복된 매주의 투여량, 예를 들어, 수주(예를 들어, 4주) 동안 1 및 2.5 mg/kg으로 투여된다.

[0237] 한 구현예에서, 대상체는 AIP를 갖고, 예를 들어, AIP 환자이고, iRNA(예를 들어, AD-60519)는 매주 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0238] 구현예에서, iRNA가 먼저 더 빈번히 투여된 후, 덜 빈번히 투여되는 치료 요법이 이용된다. 구현예에서, iRNA는 먼저 여러 일(예를 들어, 2일 내지 14일, 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 동안) 동안 하루에 1회로 투여된다. 구현예에서, iRNA는 이후 주 당 1회 투여된다. 구현예에서, iRNA는 이후 2주 당 1회 투여된다. 구현예에서, iRNA는 이후 포르피린증의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시키기에 효과적인 빈도로 투여된다.

[0239] 한 양태에서, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)을 대상체에 투여하것을 포함하고, 상기 dsRNA는 15개 내지 30개의 염기쌍 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:1 또는 SEQ ID NO:382의 적어도 15개의 연속적 뉴클레오티드에 상보적이다.

[0240] 한 양태에서, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 dsRNA 또는 dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0241] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 ALA 및/또는 PBG의 수준을 감소시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALA 및/또는 PBG의 수준은 참조 값, 예를 들어, 참조 상한 미만으로, 또는 미만이거나 동등하도록 감소된다.

[0242] 구현예에서, 치료되는 대상체는 무증상 대상체이고, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖는다.

[0243] 구현예에서, iRNA는 5 ㎎/㎏ 미만, 예를 들어, 0.1, 0.35 1.0, 또는 2.5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 구현예에서, iRNA는 반복된 용량, 예를 들어, 매주 용량으로 투여된다.

[0244] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포(예를 들어, 적혈구 세포 또는 간 세포, 예를 들어, 간세포)에서 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 한 구현예에서, 세포는 생체외, 시험관내, 또는 생체내에서 처리된다(예를 들어, 세포는 대상체(예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애의 치료, 예방 및/또는 관리를 필요로 하는 환자)에 존재한다). 상기 방법은 세포와 유효량의 ALAS1을 표적으로 하는 iRNA 중 하나 이상, 예를 들어, 본원에 개시된 iRNA 중 하나 이상을 접촉시킴으로써, 접촉 전의 수준에 비해 세포에서 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키거나, 세포가 위치되는 대상체 내의 다른 세포, 조직, 또는 유체 내의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키는 것을 포함한다. 이러한 방법은 ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, AIP 또는 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증을 치료(예를 들어, 이의 중증도의 개선)하는데 이용될 수 있다.

[0245] 한 구현예에서, 접촉 단계는 생체외, 시험관내, 또는 생체내에서 달성된다. 예를 들어, 세포는 포르피린증의 위험이 있거나, 이로 진단된 적이 있는 대상체, 예를 들어, 포유동물(예를 들어, 인간)에 존재할 수 있다. 한 구현예에서, 포르피린증은 급성 간성 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP), 및 간적혈구조혈포르피린증으로부터 선택된 포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증이다.

[0246] 한 양태에서, 세포와 세포 내의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키기에 효과적인 양의 본원에 기재된 바와 같은 iRNA(예를 들어, dsRNA)를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 또는 PBG)의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0247] 구현예에서, 세포는 간세포이다. 구현예에서, 포르피린 또는 포르피린 전구체는 δ-아미노레불린산(ALA), 포르포필리노겐(PBG), 하이드록시메틸빌란(HMB), 유로포르피리노겐 I 또는 III, 코프로포르피리노겐 I 또는 III, 프로토포르피리노겐 IX, 또는 프로토포르피린 IX이다. 구현예에서, 포르피린 전구체는 ALA 또는 PBG이다.

[0248] 한 구현예에서, 세포는 적혈구 세포이다. 추가 구현예에서, 세포는 간 세포(예를 들어, 간세포)이다.

[0249] 한 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA(예를 들어, dsRNA)의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터가 본원에 제공된다.

[0250] 한 양태에서, dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터가 본원에 제공되며, 상기 dsRNA는 ALAS1을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 dsRNA는 30개의 염기쌍 이하의 길이이고, 상기 dsRNA는 상기 mRNA를 분해에 대해 표적화시킨다.

[0251] 구현예에서, 상보성 영역은 적어도 15개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0252] 구현예에서, 상보성 영역은 19개 내지 21개의 뉴클레오티드 길이이다. 한 양태에서, 본 발명은 세포에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 벡터를 제공한다. 한 구현예에서, 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 iRNA를 포함한다. 한 구현예에서, 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 조절성 서열을 포함한다. 한 구현예에서, 벡터는 ALAS1 iRNA의 적어도 하나의 가닥을 포함한다.

[0253] 한 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포가 본원에 제공된다. 한 양태에서, 세포에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 벡터를 함유하는 세포가 본원에 제공된다. 벡터는 본원에 기재된 바와 같은 iRNA 중 하나의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 조절성 서열을 포함한다. 한 구현예에서, 세포는 간 세포(예를 들어, 간세포)이다. 또 다른 구현예에서, 세포는 적혈구 세포이다.

[0254] 또 다른 양태에서, 대상체에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검정하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 대상체로부터의 생물학적 유체 샘플(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈청 또는 혈장 샘플)), 뇌척수액 샘플, 또는 소변 내의 ALAS1 mRNA의 수준을 검출(예를 들어, 측정)함으로써 대상체에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검정하는 단계로서, 상기 생물학적 유체 샘플이 ALAS1 mRNA를 포함하는, 단계를 포함한다.

[0255] 또 다른 양태에서, 대상체에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검정하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 (i) 대상체로부터의 생물학적 유체 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장 샘플)로부터 RNA(예를 들어, 세포외 RNA)를 제공하는 단계로서, 상기 생물학적 유체 샘플이 ALAS1 mRNA를 포함하는, 단계; (ii) ALAS1 mRNA로부터 ALAS1 cDNA를 획득하는 단계; (iii) ALAS1 cDNA와 ALAS1 cDNA에 상보적인 핵산(예를 들어, 프로브 및/또는 프라이머) 또는 이의 일부를 접촉시킴으로써 반응 혼합물을 생성시키는 단계; 및 (iv) 반응 혼합물 내의 ALAS1 cDNA의 수준을 검출(예를 들어, 측정)함으로써 대상체에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검정하는 단계로서, ALAS1 cDNA 수준이 ALAS1 mRNA 수준을 나타내는, 단계를 포함한다.

[0256] 구현예에서, 상기 생물학적 유체 샘플은 혈액 샘플이다. 구현예에서, 상기 생물학적 유체 샘플은 혈청 샘플이다. 구현예에서, 상기 생물학적 유체 샘플은 소변 샘플이다.

[0257] 구현예에서, 상기 방법은 PCR, qPCR 또는 5'-RACE를 포함한다.

[0258] 구현예에서, 상기 핵산은 프로브 또는 프라이머이다.

[0259] 구현예에서, 상기 핵산은 검출 가능한 모이어티를 포함하며, ALAS1 mRNA의 수준은 검출 가능한 모이어티의 양의 검출에 의해 결정된다.

[0260] 구현예에서, 상기 방법은 대상체로부터의 생물학적 유체 샘플을 획득하는 단계를 추가로 포함한다. 구현예에서, 생물학적 유체 샘플은 조직으로부터 분리되며, 엑소좀을 함유한다. 이들 방법의 구현예에서, 포르피린증 치료의 효능은 참조 값에 비한 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준의 비교를 기초로 하여 평가된다.

[0261] 구현예에서, 참조 값에 비한 포르피린증 치료에 대한 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준 감소는 포르피린증 치료가 효과적임을 나타낸다. 구현예에서, 참조 값은 포르피린증 치료 전의 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준이다.

[0262] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0263] 본 발명의 다양한 구현예의 세부사항은 하기 설명에 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 설명 및 도면, 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0264] 도 1은 헴 생합성 경로를 도시한다.

도 2a 및 도 2b는 헴 대사에서 유전적 오류와 관련된 특정 포르피린증을 요약한 표를 제시한다.

도 3a 및 도 3b는 인간 ALAS1 mRNA 서열 전사물(Ref. Seq. NM_000688.4 (GI:40316942, 2011년 11월 19일에 기록됨), SEQ ID NO: 1)을 도시한다.

도 4a 및 도 4b는 인간 ALAS1 mRNA 서열 전사물(Ref. Seq. NM_000688.5(GI: 362999011, 2012년 4월 1일에 기록됨), SEQ ID NO: 382)를 도시한다.

도 5는 PBS 대조군에 비한 마우스 ALAS1(mALAS1) mRNA를 억제하는데 있어서의 siRNA AD-53558의 용량-반응을 제시한다. 루시페라제(LUC) AD-1955 대조군에 대한 결과가 또한 제시된다.

도 6은 PBS 대조군에 비한 래트에서의 ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서의 siRNA AD-53558의 용량-반응을 제시한다. 루시페라제(LUC) AD-1955 대조군에 대한 결과가 또한 제시된다.

도 7은 PBS 대조군에 비한 siRNA AD-53558에 의한 마우스 ALAS1(mALAS1) mRNA의 억제의 지속성을 제시한다.

도 8은 실험(ALAS1 siRNA) 및 대조군(LUC siRNA) 그룹에서 기준선, 및 페노바르비탈 처리 후의 혈장 ALA 수준(μM)의 평균 ± 표준 편차를 제시한다.

도 9는 ALAS1 siRNA 및 대조군(LUC siRNA) 처리를 받은 동물에서 기준선, 및 페노바르비탈 처리 후의 개별적 동물의 혈장 ALA 수준(μM)을 제시한다.

도 10은 ALAS1 siRNA 및 대조군(LUC siRNA) 처리를 받은 동물에서 기준선, 및 페노바르비탈 처리 후의 혈장 PBG 수준(μM)의 평균 ± 표준 편차를 제시한다.

도 11은 ALAS1 siRNA 및 대조군(LUC siRNA) 처리를 받은 동물에서 기준선, 및 페노바르비탈 처리 후의 개별적 동물의 혈장 PBG 수준(μM)을 제시한다.

도 12는 선택된 대표적 실험(ALAS1 siRNA) 및 대조군(PBS) 동물에서 기준선, 및 페노바르비탈 처리 후의 간에서의 상대 mALAS1mRNA 수준을 제시한다.

도 13은 마우스 간 조직에서 mALAS1 발현(PBS 대조군과 비교함)에 대한 3개의 GalNAc 컨쥬게이션된 mALAS1 siRNA의 효과를 제시한다.

도 14는 페노바르비탈 투여 및 ALAS1 siRNA 또는 대조군 LUC siRNA를 이용한 처리 후의 시간 경과에 따른 혈장 ALA 및 PBG 수준을 제시한다.

도 15는 마우스 AIP 페노바르비탈 유도 모델에서 혈장 ALA 및 혈장 PBG 수준에 대한 GalNAc 컨쥬게이션된 ALAS1 siRNA의 효과를 제시한다.

도 16은 마우스 AIP 페노바르비탈 유도 모델에서 혈장 ALA 및 PBG 수준에 대한 ALAS1 siRNA의 용량-의존 효과를 제시한다. ALAS1 siRNA가 투여된 동물에 대해, 투여된 siRNA의 용량(0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 또는 1.0 mg/kg)은 수평축에 제시된다.

도 17의 상부 패널은 ALAS1 siRNA를 이용한 ALA 및 PBG의 억제를 연구하기 위해 이용된 실험 계획을 제시한다. 하부 패널은 기준선, 대조군(Luc) 조건, 및 0주, 2주 및 4주에서의 ALAS1 siRNA를 이용한 처리 후의 혈장 ALA 및 PBG 수준을 제시한다.

도 18은 AIP의 동물 모델에서 ALAS1 siRNA 또는 헤민을 이용한 처리의 효과(상부) 및 혈장 ALA(μmol/L) 수준(중간) 및 혈장 PBG(μmol/L) 수준(하부)에 대한 결과를 비교하기 위해 이용된 실험 계획을 제시한다.

도 19는 PBS 대조군 처리된 동물에 비한 30 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 3 mg/kg의 AD-58632로 처리된 동물에서의 상대 mRNA 수준(ALAS1/GAPDH)을 제시한다.

도 20은 래트 AIP 모델에서 AD-58632 ALAS1 GalNAc 컨쥬게이트의 용량 반응 효과를 연구하기 위해 이용된 실험 계획을 제시한다.

도 21은 AIP의 래트 모델에서 간 PBGD mRNA의 상대 수준(상부 그래프) 및 간 ALAS1 mRNA의 상대 수준(하부 그래프)을 제시한다. 동물 그룹은 다음의 4개의 처리 중 하나에 적용되었다: (1) 페노바르비탈(PB) 처리 단독, (2) 페노바르비탈 및 포르포빌리노겐 데아미나제(PBGD) siRNA 처리, (3) 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 30 mg/kg의 ALAS1 siRNA, (4) 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 10 mg/kg의 ALAS1 siRNA.

도 22는 AIP의 래트 모델에서 크레아티닌 수준에 비한 소변 PBG(상부 패널) 및 ALA(하부 패널) 수준을 제시한다. 동물 그룹은 다음의 4개의 처리 중 하나에 적용되었다: (1) 페노바르비탈(PB) 처리 단독, (2) 페노바르비탈 및 포르포빌리노겐 데아미나제(PBGD) siRNA 처리, (3) 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 30 mg/kg의 ALAS1 siRNA, (4) 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 10 mg/kg의 ALAS1 siRNA.

도 23은 30 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 5 mg/kg의 siRNA의 단일 볼루스 용량에 대한 6 mg/kg, 2 mg/kg, 또는 1 mg/kg의 siRNA의 5회의 매일 용량이 투여된 래트의 그룹에서의, PBS 대조군에 비한 AD-58632에 의한 ALAS-1 mRNA의 억제를 제시한다.

도 24는 10 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 2.5 mg/kg의 siRNA의 4회의 매주 용량이 투여된 래트의 그룹에서의 PBS 대조군에 비한 AD-58632에 의한 ALAS-1 mRNA의 억제를 제시한다.

도 25는 AD-58632 및 5개의 19/19머 듀플렉스에 의한 ALAS-1 mRNA의 억제를 제시한다.

도 26은 최적의 2개의 19머에 대한 가닥 길이 및 오버행의 효과의 평가 결과를 제시한다.

도 27은 실시예 34에 기재된 NHP 연구에서 각각의 처리 그룹에 대한 간(좌측 막대) 및 혈청(우측 막대)에서의 ALAS1 mRNA의 수준을 제시하는 그래프이다.

도 28은 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 AD-58632 또는 AD-60489가 투여된 래트의 그룹에서의 PBS 대조군에 비한 ALAS-1 mRNA의 억제를 제시한다.

도 29는 비-인간 영장류에서 간 mRNA를 억제하는데 있어서 ALAS1 siRNA AD-58632 및 AD-60489의 효과를 연구하기 위해 이용된 실험 계획을 제시한다.

도 30은 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 5 mg/kg의 AD-58632 또는 AD-60489를 이용한 처리 후의 비-인간 영장류에서의 간 mRNA의 용량-의존적 억제를 제시한다.

도 31은 비-인간 영장류 연구에서 간 생검 및 cERD 검정으로부터 획득된 mRNA 억제 결과의 비교를 제시한다.

도 32는 비-인간 영장류 연구에서 cERD 검정을 이용하여 평가된 바와 같은 mRNA의 억제의 시간 경과를 제시한다. 수평축은 연구일에 따른 시간을 제시한다.

도 33은 PBS 또는 5 mg/kg의 표시된 siRNA 듀플렉스 중 하나의 단일 용량이 투여된 래트에서의 ALAS1 mRNA의 억제를 제시한다.

도 34는 5 mg/kg의 표시된 siRNA의 단일 용량이 투여된 래트에서의 siRNA의 간 농도를 제시한다.

도 35(상부)는 AD-60925 및 AD-60926의 치료 효능을 연구하기 위해 이용된 실험 계획을 제시한다. 도 35(하부)는 (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD 및 PB, (3) AF-11PBGD, PB, 및 3 mg/kg AD-60925, 또는 (4) AF11-PBGD, PB, 및 AD-60926으로 처리된 래트에서의 래트 ALAS1/GAPDH mRNA의 상대 수준을 제시한다.

도 36은 (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD 및 PB, (3) AF-11PBGD, PB, 및 3 mg/kg AD-60925, 또는 (4) AF11-PBGD, PB, 및 AD-60926이 처리된 래트에서의 소변 PBG(상부) 및 소변 ALA(하부)의 상대 수준을 제시한다.

도 37은 (1) AF11-PBGD, (2) AF11-PBGD 및 PB, (3) AF-11PBGD, PB, 및 3 mg/kg AD-60925, 또는 (4) AF11-PBGD, PB, 및 AD-60926이 처리된 래트에서의 시간 경과에 따른 소변 PBG(상부) 및 소변 ALA(하부)의 상대 수준을 제시한다. 화살표는 PB가 투여되는 시점을 나타낸다.

도 38은 4회 용량의 PBS 또는 2.5 mg/kg의 표시된 siRNA 중 하나가 투여된 래트에서의 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 상대 수준을 제시한다.

도 39는 단일 용량의 PBS 또는 2.5 mg/kg의 표시된 siRNA 중 하나가 투여된 래트에서의 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 상대 수준을 제시한다.

도 40(상부)은 단일 용량의 PBS 또는 3 mg/kg의 표시된 siRNA 중 하나가 투여된 래트에서의 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 상대 수준을 제시한다. 도 40(하부)은 간에서의 siRNA의 농도를 제시한다.

도 41(상부)은 AD-60489, AD-60519, 및 AD-60901에 의한 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 억제를 제시한다. 도 41(하부)은 간에서의 siRNA의 농도를 제시한다.

도 42는 단일 용량의 PBS 또는 2.5 mg/kg의 표시된 siRNA 중 하나로 처리된 래트에서의 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 상대 수준을 제시한다.

도 43은 2주 동안 주 당 2회로 2.5 mg/kg의 용량의 표시된 siRNA 중 하나 또는 PBS로 처리된 래트에서의 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA의 상대 수준을 제시한다.

도 44(상부)는 AD-60519의 다수의 주 2회 용량의 치료 효능을 연구하기 위해 이용된 실험 계획의 개략도를 제시

한다. 도 44(하부)는 (i) PBGD siRNA 및 6회 용량의 PBS, (ii) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 PBS, (iii) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 2.5 mg/kg의 AD-60519, 또는 (iv) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 5 mg/kg의 AD-60519로 처리된 래트에서의 소변 PBG 및 소변 ALA의 억제를 도시하는 그래프를 제시한다.

도 45는 (i) PBGD siRNA 및 6회 용량의 PBS(기준선), (ii) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 PBS(염수), (iii) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 2.5 mg/kg의 AD-60519, 또는 (iv) PBGD siRNA, PB, 및 6회 용량의 5 mg/kg의 AD-60519로 처리된 마우스 AIP 모델에서의 혈청 PBG(상부 그래프) 및 혈청 ALA(하부 그래프)의 억제를 도시하는 그래프를 제시한다.

도 46(상부)은 AD-60519의 다수의 매주 용량의 치료 효능을 연구하기 위해 이용된 실험 계획의 개략도를 제시한다. 도 46(하부)은 (i) PBGD siRNA 및 4회 용량의 PBS, (ii) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 PBS, (iii) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 3 mg/kg의 AD-60519, (iv) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 1 mg/kg의 AD-60519, 또는 (v) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 0.3 mg/kg의 AD-60519로 처리된 래트에서의 래트 ALAS1 mRNA(rALAS1/GAPDH)의 상대 수준을 도시하는 그래프를 제시한다.

도 47은 (i) PBGD siRNA 및 4회 용량의 PBS, (ii) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 PBS, (iii) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 3 mg/kg의 AD-60519, (iv) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 1 mg/kg의 AD-60519, 또는 (v) PBGD siRNA, PB, 및 4회 용량의 0.3 mg/kg의 AD-60519로 처리된 래트에서의 소변 PBG(상부 그래프) 및 소변 ALA(하부 그래프)의 수준을 도시하는 그래프를 제시한다.

도 48은 간 ALAS1 mRNA 및 순환 ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트의 효과가 연구된 비-인간 영장류 연구의 계획을 제시하는 개략도이다.

도 49는 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트를 이용한 처리 후의 비-인간 영장류(NHP)에서의 간 mRNA의 억제를 제시하는 그래프이다.

도 50은 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트를 이용한 처리의 효과가 연구된 연구 과정 동안 다양한 시점에서 비-인간 영장류(NHP)에서의 ALAS1 mRNA의 표준화된 혈청 수준을 제시하는 그래프이다. 수평축 상의 일은 도 48의 개략도에서의 일에 해당한다.

도 51은 ALAS1 억제를 모니터링하기 위해 소변 cERD를 사용한 래트 단일 용량 연구에서 평가된 바와 같은 표준화된 ALAS1 mRNA 수준(투여 전 수준의 분획으로 제시됨)을 제시한다.

도 52는 간 ALAS1 mRNA 및 순환 ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서 AD-60519의 다수 용량 및 단일 용량 효과가 연구된 비-인간 영장류 연구의 계획을 제시하는 개략도이다.

도 53은 연구일 24(다수 용량 그룹) 또는 연구일 4(단일 용량 그룹)에서의 평균 상대 간 ALAS1 mRNA 수준(PBS 대조군의 %)을 제시하는 막대 그래프이다.

도 54는 다수 용량 그룹(상부 그래프, 24일까지의 결과를 제시함) 및 단일 용량 그룹(하부 그래프, 22일까지의 결과를 제시함)에 대해 cERD를 이용하여 평가된 바와 같은 표준화된 혈청 ALAS1 mRNA 수준(투여 전 수준의 분획으로 제시됨)을 제시하는 그래프이다.

도 55는 연구일 4(단일 용량 그룹) 또는 연구일 24(다수 용량 그룹)에서의 간 mRNA, 혈청 mRNA, 및 소변 mRNA 수준을 제시하는 그래프이다. 개별적 동물에 대한 데이터 및 각각의 그룹에 대한 평균이 제시된다.

도 56은 다수 용량 그룹에 대해 cERD를 이용하여 평가된 바와 같은 8주 후의 표준화된 혈청 ALAS1 mRNA 수준(투여 전 수준의 분획으로 제시됨)을 제시하는 그래프이다. 각각의 그래프 데이터 포인트는 3마리의 동물 샘플의 그룹 평균에 대한 남아 있는 ALAS1 mRNA ± 그룹의 표준 편차를 나타낸다.

도 57은 ALN-60519(본원에서 AD-60519로도 언급됨)의 구조의 개략도이다. 도 57은 출현 순서대로 각각 SEQ ID NO 5238 내지 5239를 개시한다.

도 58은 AIP 환자 또는 정상의 건강한 지원자(NHV)로부터 획득된 혈청 또는 소변 샘플 매칭에서의 평가된 바와 같은 ALAS1 mRNA 수준을 제시한다. 혈청 또는 소변에서의 ALAS1 mRNA 수준은 cERD 방법을 이용하여 측정되었다. AIP 환자 A 및 B에서, 시간 경과에 따른 ALAS1 mRNA 변동성에 접근하기 위해 두 번째 세트의 혈청 및 소변 샘플이 수거되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0265] iRNA은 RNA 간섭(RNAi)으로 공지된 과정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 유도한다. iRNA 및 세포 또는 포유동물에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위해 iRNA를 이용하는 방법이 본원에 기재되며, 상기 iRNA는 ALAS1 유전자를 표적으로 한다. ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증(예를 들어, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP 또는 도스 포르피린증), 급성 간헐 포르피린증, 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증, 지연피부포르피린증, 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증), 혼합 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), 및 영아의 일과성 적혈구포르피린증)에 대한 조성물 및 방법이 또한 제공된다.

[0266] 포르피린증은 포르피린 경로로도 본원에서 언급되는 헴 생합성 경로 내의 특정 효소의 감소되거나 향상된 활성에 의해 야기될 수 있는 선천성 또는 후천성 장애이다(도 1 참조). 포르피린은 헴의 주요 전구체이다. 포르피린 및 포르피린 전구체는 δ-아미노레불린산(ALA), 포르포빌리노겐(PBG), 하이드록시메틸빌란(HMB), 유로포르피리노겐 I 또는 III, 코프로포르피리노겐 I 또는 III, 프로토포르피리노겐 IX, 및 프로토포르피린 IX를 포함한다. 헴은 헤모글로빈, 미오글로빈, 카탈라제, 퍼옥시다제, 및 사이토크롬의 필수 부분이며, 사이토크롬은 호흡 및 P450 간 사이토크롬을 포함한다. 헴은 대부분 또는 모든 인간 세포에서 합성된다. 헴의 약 85%는 주로 헤모글로빈에 대해 적혈구 세포에서 제조된다. 나머지 헴의 대부분은 간에서 제조되고, 이의 80%는 사이토크롬의 합성에 사용된다. 포르피린 경로에서의 특정 효소의 결핍은 불충분한 헴 생성을 발생시키고, 또한 포르피린 전구체 및/또는 포르피린의 축적을 발생시키고, 이는 높은 농도에서 세포 또는 기관 기능에 독성을 가질 수 있다.

[0267] 포르피린증은 신경학적 합병증("급성"), 피부 문제("피부"), 또는 둘 모두로 나타날 수 있다. 포르피린증은 포르피린 또는 이의 전구체의 과잉생성 및 축적의 일차 부위로 분류될 수 있다. 간성 포르피린증에서, 포르피린 및 포르피린 전구체는 주로 간에서 과잉생성되는 반면, 적혈구조혈 포르피린증에서, 포르피린은 뼈 내의 적혈구 세포에서 과잉생성된다. 급성 또는 간성 포르피린증은 중추신경계 및 말초신경계 둘 모두에 영향을 미쳐, 예를 들어, 동통(예를 들어, 복통 및/또는 만성 신경병증성 동통), 구토, 신경병증(예를 들어, 급성 신경병증, 진행 신경병증), 근무력, 발작, 정신 장애(예를 들어, 환각, 우울증 불안, 편집증), 심장 부정맥, 빈맥, 변비, 및 설사와 같은 증상을 발생시킬 수 있는 신경계의 기능이상 및 신경학적 소견을 발생시킨다. 피부 또는 적혈구조혈 포르피린증은 주로 피부에 영향을 미쳐, 고통스러울 수 있는 감광성, 수포, 괴사, 가려움, 종창, 및 이마와 같은 영역 상에서의 증가된 모발 성장과 같은 증상을 야기한다. 피부 병소의 이후의 감염은 뼈 및 조직 손실뿐만 아니라, 반흔형성, 기형, 및 손발가락(예를 들어, 손가락, 발가락)의 손실을 야기할 수 있다. 대부분의 포르피린증은 헴 생합성 경로 내의 효소를 인코딩하는 돌연변이에 의해 야기된다. 헴 대사에서 유전적 오류와 관련된 포르피린증의 개요가 도 2에 제공된다.

[0268] 모든 포르피린증이 유전적인 것은 아니다. 예를 들어, 간 질병을 갖는 환자가 간 기능이상의 결과로서 포르피린증이 발생할 수 있고, 적혈구포르피린증(영아의 일과성 적혈구포르피린증)의 일시적 형태가 영아에서 형성된 적이 있다(Crawford, R.I. et al, *J Am Acad Dermatol.* 1995 Aug; 33(2 Pt 2):333-6 참조). PCT를 갖는 환자는 정상 효소 활성보다 낮은 활성을 갖는 ORO-D 효소의 형성으로 인해 유로포르피리노겐 데카르복실라제(URO-D)의 불충분한 활성을 획득할 수 있다(Phillips et al. *Blood*, 98:3179-3185, 2001 참조).

[0269] 급성 간헐 포르피린증(AIP)(포르포빌리노겐(PBG) 데아미나제 결핍, 또는 하이드록시메틸빌란 신타제(HMBS) 결핍으로도 언급됨)이 가장 흔한 유형의 급성 간성 포르피린증이다. 다른 유형의 급성 간성 포르피린증은 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), 및 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP)을 포함한다. 급성 간성 포르피린증은, 예를 들어, 문헌[Balwani, M and Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496-4504, 2012]에 기재되어 있다.

[0270] AIP는 통상적으로 효소 포르포빌리노겐 데아미나제(PBG 데아미나제)의 결핍을 특징으로 하는 보통염색체 우성 질병이며; 이러한 효소는 하이드록시메틸빌란 신타제(HMB 신타제 또는 HMBS)로도 공지되어 있다. PBG 데아미나제는 헴 생합성 경로의 세 번째 효소(도 1 참조)이며, 4개의 포르포빌리노겐 분자의 선형 테트라피롤, 하이드록시메틸빌란(HMB)으로의 헤드 투 테일(head to tail) 축합을 촉매작용한다. PBG 데아미나제의 다양한 이소형을 인코딩하는 택일적으로 스플라이싱되는 전사물 변이체가 기재되었다. PBG 데아미나제 유전자에서의 돌연변이가 AIP와 관련된다. 상기 돌연변이는 PBG 데아미나제의 감소된 양 및/또는 PBG 데아미나제의 감소된 활성을 야기할 수 있다(영향을 받은 개체는 통상적으로 PBG 데아미나제 활성의 약 50% 감소된다).

[0271] AIP 및 다른 급성 간성 포르피린증의 병태생리학의 적어도 2개의 상이한 모델이 존재한다(예를 들어, Lin CS-Y et al., Clinical Neurophysiology, 2011; 122:2336-44 참조). 한 모델에 따르면, PBG 데아미나제 결핍으로부터 발생하는 감소된 헴 생성은 에너지 부족 및 축삭 변성을 야기한다. 현재 더욱 선호되는 다른 모델에 따르면, 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및 PBG)의 증대가 신경독성을 발생시킨다.

[0272] AIP는 특정 집단(예를 들어, 북부 스웨덴)에서 10,000명 중 1명만큼 높은 유병률을 갖는 것으로 밝혀졌다

(Floderus Y, et al. Clin Genet. 2002;62:288-97 참조). 미국 및 영국을 제외한 유럽에서의 일반 집단의 유병률은 약 10,000명 중 1명 내지 20,000명 중 1명인 것으로 추정된다. 임상 질병은 자체로는 AIP와 관련된 것으로 공지된 돌연변이를 갖는 개체의 약 10% 내지 15%에서만 나타난다. 그러나, 침투도(penetrance)는 특정 돌연변이(예를 들어, W198X 돌연변이)를 갖는 개체에서 40%만큼 높다. AIP는 통상적으로 사춘기 전에 잠복성을 갖는다. 증상은 남성보다 여성에서 더 흔하다. 질병의 유병률은 이의 불완전한 침투도 및 긴 잠복기 기간으로 인해 아마 실제보다 낮게 평가될 것이다. 미국에서, 적어도 1회의 발작으로 고통받은 약 2000명의 환자가 존재하는 것으로 추정된다. 프랑스, 스웨덴, 영국, 및 폴란드에서 약 150명의 활성 재발 환자가 존재하는 것으로 추정되며; 이들 환자는 주로 30세의 중간 연령의 어린 여성이다. 예를 들어, 문헌[Elder et al, *J Inherit Metab Dis.*, published online Nov 1, 2012]을 참조하도록 한다.

[0273] AIP는, 예를 들어, 내장, 말초, 자율, 및 중추신경계에 영향을 미친다. AIP의 증상은 다양하며, 위장 증상(예를 들어, 중증 및 명확히 위치를 말하기 어려운(poorly localized) 복통, 구역/구토, 변비, 설사, 장폐색증), 소변 증상(배뇨통, 요폐/실금, 또는 어두운 소변, 예를 들어, 어두운 적색 소변), 신경학적 증상(예를 들어, 감각 신경병증, 운동 신경병증(예를 들어, 뇌신경에 영향을 미치고/미치거나 팔 또는 다리에서 쇠약을 발생시킴), 발작, 신경병증성 동통(예를 들어, 진행 신경병증과 관련된 동통, 예를 들어, 만성 신경병증성 동통), 신경정신병 증상(예를 들어, 정신 착란, 불안, 초조, 환각, 히스테리, 섬망, 무감동, 우울증, 공포증, 정신병, 불면증, 기면, 혼수), 자율신경계 병발(예를 들어, 심장혈관 증상, 예를 들어, 빈맥, 고혈압, 및/또는 부정맥, 뿐만 아니라 다른 증상, 예를 들어, 증가된 순환 카테콜아민 수준, 발한, 안절부절증, 및/또는 떨림을 발생시킴), 탈수증, 및 전해질 이상을 포함한다. 가장 흔한 증상은 복통 및 빈맥이다. 신경학적 소견은 운동 및 자율 신경병증 및 발작을 포함한다. 환자는 종종 만성 신경병증성 동통을 가지며, 진행 신경병증이 발생한다. 재발성 발작을 갖는 환자는 종종 전구증상을 갖는다. 영구 마비가 중증 발작 후에 발생할 수 있다. 즉시 치료되지 않은 중증 발작으로부터의 회복은 수주 또는 수개월이 걸릴 수 있다. 급성 발작은, 예를 들어, 호흡근의 마비 또는 전해질 불균형으로부터의 심장혈관부전으로 인해 치명적일 수 있다(예를 들어, 문헌[Thunell S. Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency. 2005 Sep 27 [2011년 9월 1일에 업데이트됨]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- (이하, Thunell (1993))] 참조), 이의 전체내용은 참조로서 본원에 포함됨). 혜민 치료의 이용가능 전, AIP를 갖는 환자의 20%까지 상기 질병으로 사망하였다.

[0274] AIP에 대한 유전자를 갖는 개체에서, 간세포 암의 위험이 증가된다. 재발적 발작을 갖는 개체에서, 간세포 암의 위험이 특히 중대하며: 50세의 연령 후, 상기 위험은 일반 집단에서보다 거의 100배 더 크다.

[0275] 급성 포르피린증의 발작은 내생성 또는 외생성 요인에 의해 촉진될 수 있다. 상기 요인이 발작을 유도하는 메커니즘은, 예를 들어, 간 P450 효소에 대한 증가된 요구 및/또는 간에서의 ALAS1 활성의 유도를 포함할 수 있다. 간 P450 효소에 대한 증가된 요구는 감소된 간 유리 헴을 발생시킴으로써, 간 ALAS1의 합성을 유도한다.

[0276] 촉진 요인은 단식(또는 갑작스러운 다이어트, 장거리 운동 등으로 인해 감소되거나 부적절한 칼로리 섭취의 다른 형태), 대사 스트레스(예를 들어, 감염, 수술, 국제 항공 여행, 및 심리적 스트레스), 내생성 호르몬(예를 들어, 프로게스테론), 흡연, 지용성 외래 화학물질(예를 들어, 담배 연기에 존재하는 화학물질, 특정 처방 약물, 유기 용매, 살생제, 알콜 음료 내의 성분을 포함함), 내분비 인자(예를 들어, 생식 호르몬(여성은 월경 전기 동안 악화를 경험할 수 있다), 합성 에스트로겐, 프로게스테론, 배란 자극제, 및 호르몬 대체 요법)를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Thunell (1993)]을 참조하도록 한다.

[0277] 예를 들어, 알콜, 바르비투르염, 카바마제핀(Carbamazepine), 카리소프로돌(Carisoprodol), 클로나제팜(Clonazepam)(고용량), 다나졸(Danazol), 디클로페낙(Diclofenac) 및 가능한 다른 NSAIDS, 에르고트(Ergot), 에스트로겐, 에티클로르비놀(Ethyclorvynol), 글루테티미드(Glutethimide), 그리세오풀빈(Griseofulvin), 메페니토인(Mephenytoin), 메프로바메이트(Meprobamate)(또한, 메부타메이트(mebutamate) 및 티부타메이트(tybutamate)), 메티프릴론(Methyprylon), 메토도프라미드(Metodopramide), 페니토인(Phenytoin), 프리미돈(Primidone), 프로게스테론 및 합성 프로게스틴, 피라진아미드(Pyrazinamide), 피라졸론(Pyrazolone)(아미노피린(aminopyrine) 및 안티피린(antipyrine)), 리팜핀(Rifampin), 숙신이미드(Succinimide)(에토숙시미드(ethosuximide) 및 메트숙시미드(methsuximide)), 설폰아미드 항생제, 및 발프로산을 포함하는 1000개가 넘는 약물이 급성 간성 포르피린증(예를 들어, AIP, HCP, ADP, 및 VP)에서의 사용이 금지되어 있다.

[0278] AIP의 객관적 징후는 급성 발작 동안의 소변의 변색(소변이 적색 또는 적갈색을 나타낼 수 있음), 및 급성 발작 동안의 소변 내의 PBG 및 ALA의 증가된 농도를 포함한다. 분자유전학 시험은 병에 걸린 개체의 98% 초과에서

PBG 데아미나제(HMBS로도 공지됨) 유전자에서 돌연변이를 확인한다[Thunell (1993)].

[0279] 포르피린증의 진단은 가족력의 평가, 소변, 혈액 또는 대변에서의 포르피린 전구체 수준의 평가, 및/또는 효소 활성의 평가 및 DNA 돌연변이 분석을 포함할 수 있다. 포르피린증의 차별적 진단은 발작 동안 소변, 대변, 및/또는 혈장에서 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA, PBG)의 개별적 수준을 측정(예를 들어, 크로마토그래피 및 형광측정법에 의함)함으로써 포르피린증의 유형을 결정하는 것을 포함할 수 있다. AIP의 진단은 적혈구 PBG 데아미나제 활성이 정상 수준의 50% 이하인 것을 확립함으로써 확인될 수 있다. 돌연변이에 대한 DNA 시험은 환자 및 위험이 있는 가족 구성원에서 수행될 수 있다. AIP의 진단은 통상적으로 특정한 원인적 유전자 돌연변이(예를 들어, HMBS 돌연변이)를 확인하기 위한 DNA 시험에 의해 확인된다.

[0280] AIP의 급성 발작의 현재의 관리는 입원, 증상의 모니터링, 및 안전하지 않은 약물의 제거를 포함한다. 급성 발작의 치료는 통상적으로, 예를 들어, 복통, 발작, 탈수증/저나트륨혈증, 구역/구토, 빈맥/고혈압, 요폐/장폐색증을 포함하는 급성 증상을 제어하고 치료하기 위해 입원을 필요로 한다. 예를 들어, 복통은, 예를 들어, 마약성 진통제로 치료될 수 있고, 발작은 발작 예방책 및 가능하게는 (많은 항-발작 약물의 사용이 금지되어 있긴 하지만) 약물로 치료될 수 있고, 구역/구토는, 예를 들어, 페노티아진으로 치료될 수 있고, 빈맥/고혈압은, 예를 들어, 베타 차단제로 치료될 수 있다. 치료는 안전하지 않은 약물의 중단, 호흡 기능의 모니터링, 뿐만 아니라 근육 강도 및 신경학적 상태를 포함할 수 있다. 가벼운 발작(예를 들어, 불완전마비 또는 저나트륨혈증이 없는 발작)은 하루 당 적어도 300 g의 정맥내 10% 글루코스로 치료될 수 있으나, 점차 헤민이 즉시 제공된다. 중증 발작은 통상적으로 정맥내 헤민(4일 내지 14일 동안 매일 3 내지 4 mg/kg), 및 IV 헤민이 효과를 발생시키는 것을 기다리면서 IV 글루코스로 가능한 한 신속히 치료된다. 통상적으로, 발작은 4일 동안 IV 헤민, 및 IV 헤민의 투여 동안 기다리면서 IV 글루코스로 치료된다. 헤민 투여 시작 후 3일 내지 4일 이내에, 일반적으로 ALA 및 PBG 수준의 저하를 수반하는 임상적 개선이 존재한다.

[0281] 헤민(이전에 헤마틴으로 공지된 Panhematin® 또는 주사용 헤민)은 미국에서 사용이 승인된 유일한 헴 생성물이며, 희귀의약품법(Orphan Drug Act) 하에서 첫 번째로 승인된 약물이었다. Panhematin®은 가공된 적혈구 세포(PRBC)로부터 유래된 헤민이며, 클로라이드 리간드와 함께 제2철 이온(헴 B)를 함유하는 프로토포르피린 IX이다. 헴은 포르피린의 간 및/또는 골수 합성을 제한하는 작용을 한다. 헤민이 간성 포르피린증의 급성 에피소드를 갖는 환자에서 증상 개선을 발생시키는 정확한 메커니즘은 밝혀지지 않았으나, 이의 작용은 포르피린/헴 생합성 경로의 속도를 제한하는 효소인 δ-아미노레불린산(ALA) 신타제의 (피드백) 억제로 인한 것일 것이다. 문헌[Panhematin® product label, Lundbeck, Inc., October 2010]을 참조하도록 한다. ALA 신타제의 억제는 ALA 및 PBG뿐만 아니라 포르피린 및 포르피린 중간체의 감소된 생성을 발생시켜야 한다.

[0282] 헴 생성물(예를 들어, 헤민)의 결점은 임상 증상에 대한 지연된 영향 및 발작 재발 예방 실패를 포함한다. 헴(예를 들어, 헤민) 투여와 관련된 유해한 반응은 정맥염(예를 들어, 혈전정맥염), 정맥 접근의 어려움, 항응고(또는 응고병증), 저혈소판증, 신장 폐쇄, 또는 재발 발작에 대해 헤민 치료의 다수의 과정을 필요로 하는 환자에서 특히 발생하는 철 과잉을 포함할 수 있다. 정맥염을 예방하기 위해, 내재 정맥 카테터가 재발 발작을 갖는 환자에서 접근을 위해 필요하다. 높은 용량으로 신장 손상이 발생할 수 있다. 흔하지 않게 보고되는 부작용은 열, 통증, 권태감, 용혈, 아나필락시스, 및 순환 허탈을 포함한다. 문헌[Anderson, K.E., Approaches to Treatment and Prevention of Human Porphyrias, in *The Porphyrin Handbook: Medical Aspects of Porphyrins*, Edited by Karl M. Kadish, Kevin M. Smith, Roger Guilard (2003)](이하, Anderson)을 참조하도록 한다.

[0283] 헴은 정맥내 투여용의 안정적 형태로 제조하기가 어렵다. 이는 중성 pH에서 불용성이나, pH 8 이상에서 헴 하이드록시드로 제조될 수 있다(Anderson). 판헤마틴(Panhematin)은 동결건조된 헤민 제조물이다. 동결건조된 헤민이 정맥내 투여용으로 가용화되는 경우, 분해 생성물이 신속히 형성되고, 이들 분해 생성물은 일시적 항응고 효과 및 주입 부위에서의 정맥염의 원인이 된다(Anderson). 헴 알부민 및 헴 아르기네이트(노르모상(Normosang), 헤민의 유럽 형태)는 더욱 안정적이고, 잠재적으로 혈전정맥염을 덜 야기할 수 있다. 그러나, 헴 아르기네이트는 미국에서의 사용이 승인되지 않았다. 판헤민(Panhemin)은 주입을 위해 멸균수가 아닌 30% 인간 알부민 중에 이를 가용화시킴으로써 안정화될 수 있으나, 알부민은 혈관내 부피-확장 효과를 부가하며, 치료 비용뿐만 아니라 병원체의 위험을 증가시키는데, 이는 알부민이 인간 혈액으로부터 분리되기 때문이다(예를 들어, 상기 Anderson 참조).

[0284] 급성 발작의 성공적인 치료는 재발을 예방하거나 지연시키지 않는다. 헴 옥시게나제의 유도로 인해 헴 자체가 재발 발작을 촉발시킬 수 있는지의 여부의 의문이 존재한다. 그럼에도 불구하고, 일부 지역(특히 프랑스)에서,

다수의 재발 발작을 갖는 어린 여성은 예방을 달성하기 위한 목적으로 매주 헤민으로 치료된다. 간 이식의 제한된 경험은 성공적인 경우 AIP에 대해 효과적인 치료임을 암시한다. 인간 환자에서 유럽에서 약 12명의 이식자가 있었고, 이들은 치료 또는 다양한 효과를 가졌다. 간 이식은 ALA 및 PBG의 정상 배출을 회복시킬 수 있고, 급성 발작을 예방할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Dar, F.S. et al. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.,* 9(1):93-96 (2010)]을 참조한다. 게다가, AIP를 갖는 환자의 간이 또 다른 환자로 이식("도미노 이식(domino transplant)")되는 경우, 이식을 받은 환자에서 AIP가 발생할 수 있다. 급성 포르피린증의 장기간 임상 효과 중에서, 예를 들어, 상승된 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 신경독성 효과로 인해 진행 신경병증으로부터 발생할 수 있는 만성 신경병증성 동통이 있다. 신경독성 효과는 독성 헴 중간 생성물, 예를 들어, 변경된 GABA 신호전달 및/또는 철-매개 산화 및 반응성 산소종(ROS)의 생성과 관련될 수 있다. 환자는 급성 발작 전에 또는 급성 발작 동안 신경병증성 동통으로 고통받을 수 있다. 더 높은 연령의 환자는 다양한 마약성 약물이 통상적으로 처방되는 동안 연령과 함께 증가된 신경병증성 동통을 경험할 수 있다. 근전도 이상 및 감소된 전도 시간이 급성 간성 포르피린증을 갖는 환자에서 기록된 적이 있다. 물론, AIP(PBG 데아미나제 결핍)를 갖는 치료되지 않고 유도되지 않은 마우스에서 추측상 항시적으로 상승된 포르피린 전구체(ALA & PBG) 수준, 포르피린 및/또는 헴 결핍으로 인한 진행성 네갈래근 신경 축삭 변성 및 손실을 야기하는 것으로 밝혀진 진행 운동 신경병증이 발생한다(Lindberg et al., J. Clin. Invest., 103(8): 1127-1134, 1999). 급성 포르피린증(예를 들어, ADP, AIP, HCP, 또는 VP)을 갖는 환자에서, 포르피린 전구체(ALA & PBG)의 수준은 종종 발작 사이에 무증상 환자 및 증상 환자에서 상승된다. 따라서, ALAS1 발현 및/또는 활성의 수준 감소에 의한 포르피린 전구체의 감소 및 정상 헴 생합성의 재개가 만성 및 진행 신경병증의 발생을 예방하고/하거나 최소화시키는 것으로 예상된다. 치료, 예를 들어, 만성 치료(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA를 이용한 주기적 치료, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 투여 요법에 따른 치료, 예를 들어, 매주 또는 격주 치료)는 포르피린 전구체, 포르피린, 포르피린 생성물 또는 이들의 대사물의 상승된 수준을 갖는 급성 포르피린증 환자에서 ALAS1 발현을 지속적으로 감소시킬 수 있다. 이러한 치료는 개별적 환자의 증상(예를 들어, 동통 및/또는 신경병증)의 빈도 또는 중증도를 예방 또는 감소시키고/시키거나, 포르피린 전구체, 포르피린, 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준을 감소시키기 위해 필요에 따라 제공될 수 있다.

[0285] 포르피린증의 치료에 사용될 수 있는 신규한 치료법을 확인할 필요가 있다. 상기 논의된 바와 같이, 헴 생성물(예를 들어, 헤민)과 같은 현존하는 치료는 다수의 결점을 갖는다. 예를 들어, 임상 증상에 대한 헤민의 영향은 지연되고, 고비용이고, 부작용(예를 들어, 혈전정맥염, 항응고, 저혈소판증, 철 과잉, 신장 폐쇄)을 가질 수 있다. 본원에 기재된 것과 같은 신규한 치료법은 정맥염을 유도하지 않고 더 신속히 작용하고/하거나, 피하 투여의 편의를 제공하고/하거나, 재발 발작을 성공적으로 예방하고/하거나, 동통(예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 진행 신경병증을 예방하거나 개선시키고/시키거나, 헤민과 관련된 특정 부작용(예를 들어, 철 과잉, 간세포 암의 증가된 위험)을 야기하지 않음으로써 상기 결점 및 환자의 충족되지 않은 요구를 처리할 수 있다.

[0286] AIA를 갖는 환자는 재발성 발작으로 고통받는 환자 및 급성의 산발적 발작으로 고통받는 환자를 포함한다. 재발성 발작으로 고통받는 환자에서, 약 5% 내지 10%는 재발성 간헐적 발작(1년에 2회 내지 3회 발작) 또는 재발성 발작(1년에 4회 초과의 발작)을 갖는다. 이들 환자는 간이식을 고려하거나, 예방적 헴(예를 들어, 헤민)을 주입받을 가능성이 가장 크다. 재발성 발작 환자는 장기간의 입원, 아편 습관성 중독, 및/또는 정맥그물 독성으로 인해 삶의 질이 불량할 수 있다. 만성 헴 투여는 헴 옥시게나제(HO-1)를 유도할 수 있다. 따라서, 환자가 헴을 중단하기 어려울 수 있고, 일부는 더 빈번한 치료를 필요로 한다. 따라서, 일부 임상의는 헴 이용을 가장 심각한 발작으로 제한한다. 따라서, 더 나은 용인성을 갖는 편리하고 효과적인 예방 및 치료에 대한 충족되지 않은 필요성이 존재한다.

[0287] 급성 발작으로 고통받는 환자에 대해, 임상 지침은 가능한 한 초기에 헴의 투여를 제안한다. 그러나, 진단의 어려움 및 즉각적인 약물 이용가능성의 결핍을 고려하면, 투여는 지연될 수 있다. 헴(예를 들어, 헤민) 효과의 느린 발생 및 이의 불량한 용인성은 개선 시간을 늦춘다. 헴의 투여 후에도 심각한 복통의 지속은 환자가 여러일 동안 아편제를 투여받는 것을 필요로 할 수 있다.

[0288] 헴의 지연된 투여 또는 유발 요인에 대한 지속된 노출은 운동 신경병증 및 수반하는 증상(예를 들어, 쇠약, 불완전마비)을 포함하는 더욱 심각한 합병증을 초래할 수 있다. 호흡부전 및 마비가 심각한 경우에 발생할 수 있다. 신경학적 증상으로부터의 회복은 해결되기까지 훨씬 더 오래 걸릴 수 있다. 따라서, 급성 발작의 상황에서, 더 신속한 작용 개시 및 더 나은 용인성을 갖는 치료가 필요하다.

[0289] mRNA 침묵에 대한 표적으로서의 ALAS1의 약리학적 유효성은 적어도 다음과 같은 발견에 의해 뒷받침된다: ALAS1 mRNA는 발작 동안 크게 상향조절되고; 판헤마틴은 ALAS-1을 하향 조정하고; 배양 중인 간 세포로의 헴의 첨가는

ALAS-1 mRNA를 감소시킨다. 여러 발견은 또한 ALAS1 mRNA의 억제가 간을 표적화시킴으로써 달성될 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 간이식은 치료성이 있는 것으로 밝혀졌고; 간 유래 대사물질은 발작을 유도한다(예를 들어, 문헌[Dar *et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 9:93-6 (2010); Dowman *et al. Ann Intern Med* 154:571-2 (2011); 및 Wu *et al. Genes Dev* 23:2201-2209 (2009)] 참조). 따라서, 예를 들어, iRNA 조성물을 이용하여 간에서 ALAS1의 발현을 감소시키는 것은 포르피린증을 치료하는데 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA 조성물은 포르피린증의 예방 및 급성 치료에 이용될 수 있다. 예를 들어, iRNA 조성물은 ALAS1 발현의 장기간 또는 만성 억제를 유도(ALA/PBG의 장기간 또는 만성 억제를 발생시킴)하고, 따라서 발작을 유도하는 재발성 ALAS1 상향 조절을 둔감화시키기 위해 재발성 발작 환경에서 예방적으로 이용될 수 있다. 상기 예방적 치료는 발작의 수 및 중증도를 감소시킬 수 있다. 급성 발작 환경 동안, iRNA 조성물의 투여는, 예를 들어, ALA/PBG의 수준을 감소시킴으로써 급성 발작을 치료할 수 있다.

[0290] 본 발명은 ALAS1 유전자의 발현을 조정하기 위한 방법 및 iRNA 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, ALAS1의 발현은 ALAS1-특이적 iRNA를 이용하여 감소되거나 억제됨으로써 ALAS1 유전자의 감소된 발현을 발생시킨다. ALAS1 유전자의 감소된 발현은 하나 이상의 포르피린 전구체, 포르피린, 또는 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준을 감소시킬 수 있다. ALAS1 유전자의 감소된 발현뿐만 아니라 하나 이상의 포르피린 전구체 및/또는 포르피린의 수준에서의 관련된 감소는 ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0291] 본원에 특정된 조성물의 iRNA는 30개 이하의 뉴클레오티드 길이, 즉, 15개 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 상기 영역은 ALAS1 유전자의 mRNA 전사물(또한 "ALAS1-특이적 iRNA"로 본원에서 언급됨)의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 상기 iRNA의 사용은 포유동물에서 ALAS1 발현과 관련된 병리, 예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(도스 포르피린증 또는 납포르피린증으로도 공지됨) 또는 급성 간헐 포르피린증과 연관된 유전자의 mRNA의 표적화된 분해를 가능케 한다. ALAS1-특이적 iRNA의 매우 낮은 투여량은 RNAi를 특이적 및 효과적으로 매개하여, ALAS1 유전자의 발현의 유의한 억제를 발생시킬 수 있다. ALAS1을 표적화하는 iRNA는 RNAi를 특이적 및 효과적으로 매개하여, 예를 들어, 세포 기반 검정에서 ALAS1 유전자의 발현의 유의한 억제를 발생시킬 수 있다. 따라서, 상기 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 ALAS1 발현과 관련된 병리 과정, 예를 들어, 포르피린증(예를 들어, X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(도스 포르피린증), 급성 간헐 포르피린증(AIP), 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증, 지연피부포르피린증, 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증), 혼합 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), 영아의 일과성 적혈구포르피린증을 치료하는데 유용하다.

[0292] 하기 설명은 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물을 제조하고 사용하는 방법, 뿐만 아니라 상기 유전자의 발현에 의해 야기되거나 조정되는 질병 및 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 개시한다. 본 발명에서 특정된 약학적 조성물의 구현예는 30개 이하의 뉴클레오티드 길이, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이인 영역을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 iRNA와 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 상기 영역은 ALAS1 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 본 발명에서 특정된 조성물의 구현예는 또한 30개 이하의 뉴클레오티드 길이, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이이고, ALAS1 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 갖는 iRNA를 포함한다.

[0293] 따라서, 일부 양태에서, ALAS1 iRNA 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학적 조성물, ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위해 상기 조성물을 이용하는 방법, 및 ALAS1 발현과 관련된 장애를 치료하기 위해 상기 약학적 조성물을 이용하는 방법이 본 발명에서 특정된다.

[0294] I. 정의

[0295] 편의를 위해, 명세서, 실시예, 및 첨부된 청구항에서 사용되는 특정 용어 및 구의 의미가 하기에 제공된다. 본 명세서의 다른 부분에서의 용어의 사용과 본 섹션에서 제공되는 이의 정의 사이의 명백한 불일치가 존재하는 경우, 본 섹션에서의 정의가 우선된다.

[0296] "G," "C," "A," "T" 및 "U"는 각각 일반적으로 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 각각 함유하는 뉴클레오티드를 나타낸다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"는 또한 하기에 추가로 상술되는 바와 같은 변형된 뉴클레오티드, 또는 대용의 대체 모이어티를 나타낼 수 있는 것이 이해될 것이다. 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌, 및 우라실이 상기 대체 모이어티를 갖는 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴

클레오티드의 염기쌍 형성 특성을 실질적으로 변경시킴이 없이 다른 모이어티로 대체될 수 있음을 잘 인지한다. 예를 들어, 비제한적으로, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오티드는 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오티드와 염기쌍을 형성할 수 있다. 그러므로, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오티드는, 예를 들어, 이노신을 함유하는 뉴클레오티드에 의해 본 발명에 특정된 dsRNA의 뉴클레오티드 서열에서 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 올리고뉴클레오티드 내의 어느 곳에서든지의 아데닌 및 시토신은 구아닌 및 우라실로 각각 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 워블 염기쌍을 형성할 수 있다. 상기 대체 모이어티를 함유하는 서열은 본 발명에 특정된 조성물 및 방법에 적합하다.

[0297] 본원에서 사용되는 "ALAS1"(ALAS-1; δ-아미노레불리네이트 신타제 1; δ-ALA 신타제 1; 5'-아미노레불린산 신타제 1; ALAS-H; ALASH; ALAS-N; ALAS3; EC2.3.1.37; 5-아미노레불리네이트 신타제, 비특이적, 미토콘드리아; ALAS; MIG4; OTTHUMP00000212619; OTTHUMP00000212620; OTTHUMP00000212621; OTTHUMP00000212622; 이동-유도 단백질 4; EC 2.3.1으로도 공지됨)은 포유동물 헴 생합성 경로에서 첫 번째이고, 통상적으로 속도-제한 효소인 핵-인코딩된 미토콘드리아 효소를 나타낸다. ALAS1은 δ-아미노레불린산(ALA)을 형성하는 글리신과 숙시닐-CoA의 축합을 촉매작용한다. 인간 ALAS1 유전자는 편재하여 발현되고, 염색체 3p21.1에서 발견되고, 통상적으로 640개의 아미노산의 서열을 인코딩한다. 대조적으로, 동종효소(isozyme)를 인코딩하는 ALAS-2 유전자는 적혈구에서만 발현되고, 염색체 Xp11.21에서 발견되고, 통상적으로 550개의 아미노산의 서열을 인코딩한다. 본원에서 사용되는 "ALAS1 단백질"은 임의의 종(예를 들어, 인간, 마우스, 비-인간 영장류)으로부터 ALAS1의 임의의 단백질 변이체, 뿐만 아니라 ALAS1 활성을 보유하는 이의 돌연변이 및 단편을 의미한다. 유사하게, "ALAS1 전사물"은 임의의 종(예를 들어, 인간, 마우스, 비-인간 영장류)으로부터의 ALAS1의 임의의 전사물 변이체를 나타낸다. 인간 ALAS1 mRNA 전사물의 서열은 NM_000688.4(도 3a 및 도 3b; SEQ ID NO:1)에서 발견될 수 있다. 또 다른 인간 ALAS1 mRNA 전사물은 NM_000688.5(도 4a 및 도 4b; SEQ ID NO:382)에서 발견될 수 있다. 성숙 인코딩된 ALAS1 단백질의 수준은 헴에 의해 조절되고, 높은 수준의 헴은 미토콘드리아에서 성숙 효소를 하향 조절하는 반면, 낮은 헴 수준은 상향 조절한다. 동일한 단백질을 인코딩하는 다수의 택일적으로 스플라이싱된 변이체가 확인되었다.

[0298] 본원에서 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi", "iRNA 작용제" 또는 "RNAi 작용제"는 용어가 본원에 정의하는 바와 같은 RNA를 함유하고, 예를 들어, RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 경로를 통해 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 나타낸다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 ALAS1 발현의 억제를 달성한다. ALAS1 발현의 억제는 ALAS1 mRNA의 수준 감소 또는 ALAS1 단백질의 수준 감소를 기초로 하여 평가될 수 있다. 본원에서 사용되는 "표적 서열"은 일차 전사 생성물의 RNA 가공의 생성물인 mRNA를 포함하는 ALAS1 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 연속적 부분을 나타낸다. 서열의 표적 부분은 적어도 상기 부분 또는 상기 부분 근처에서 iRNA-유도 절단에 대한 기질로 작용하기에 충분히 길 것이다. 예를 들어, 표적 서열은 일반적으로 9개 내지 36개의 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 15개 내지 30개의 뉴클레오티드 길이(상기 길이 사이의 모든 하위 범위를 포함함)일 것이다. 비제한적인 예로, 표적 서열은 15개 내지 30개의 뉴클레오티드, 15개 내지 26개의 뉴클레오티드, 15개 내지 23개의 뉴클레오티드, 15개 내지 22개의 뉴클레오티드, 15개 내지 21개의 뉴클레오티드, 15개 내지 20개의 뉴클레오티드, 15개 내지 19개의 뉴클레오티드, 15개 내지 18개의 뉴클레오티드, 15개 내지 17개의 뉴클레오티드, 18개 내지 30개의 뉴클레오티드, 18개 내지 26개의 뉴클레오티드, 18개 내지 23개의 뉴클레오티드, 18개 내지 22개의 뉴클레오티드, 18개 내지 21개의 뉴클레오티드, 18개 내지 20개의 뉴클레오티드, 19개 내지 30개의 뉴클레오티드, 19개 내지 26개의 뉴클레오티드, 19개 내지 23개의 뉴클레오티드, 19개 내지 22개의 뉴클레오티드, 19개 내지 21개의 뉴클레오티드, 19개 내지 20개의 뉴클레오티드, 20개 내지 30개의 뉴클레오티드, 20개 내지 26개의 뉴클레오티드, 20개 내지 25개의 뉴클레오티드, 20개 내지 24개의 뉴클레오티드, 20개 내지 23개의 뉴클레오티드, 20개 내지 22개의 뉴클레오티드, 20개 내지 21개의 뉴클레오티드, 21개 내지 30개의 뉴클레오티드, 21개 내지 26개의 뉴클레오티드, 21개 내지 25개의 뉴클레오티드, 21개 내지 24개의 뉴클레오티드, 21개 내지 23개의 뉴클레오티드, 또는 21개 내지 22개의 뉴클레오티드일 수 있다.

[0299] 본원에서 사용되는 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오티드 명명법을 이용하여 언급되는 서열에 의해 기재되는 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 나타낸다.

[0300] 달리 표시하지 않는 한, 제2 뉴클레오티드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오티드 서열을 기재하기 위해 사용되는 경우 본원에서 사용되는 용어 "상보적"은 특정 조건하에서 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화되어 이와 듀플렉스(duplex) 구조를 형성하는 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 능력을 나타내며, 이는 당업자에 의해 이해될 것이다. 상기 조건은, 예를 들어, 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서 엄격한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES

pH 6.4, 1 mM EDTA, 12시간 내지 16시간 동안 50℃ 또는 70℃ 후, 세척을 포함할 수 있다. 유기체 내부에서 조우될 수 있는 바와 같은 다른 조건, 예를 들어, 생리학적으로 관련된 조건이 적용될 수 있다. 당업자는 하이브리드화된 뉴클레오티드의 궁극적 적용에 따라 2개의 서열의 상보성의 시험을 위한 가장 적절한 조건의 세트를 결정할 수 있을 것이다.

[0301] iRNA 내, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 내의 상보성 서열은 하나 또는 둘 모두의 뉴클레오티드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대한 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 염기쌍 형성을 포함한다. 상기 서열은 본원에서 서로와 관련하여 "완전히 상보적"인 것으로 언급될 수 있다. 그러나, 본원에서 제2 서열과 관련하여 제1 서열이 "실질적으로 상보적"으로 언급되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적이거나, 또는 이들의 궁극적 적용, 예를 들어, RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 가장 적절한 조건하에서 하이브리드화되는 능력을 보유하면서 30개 이하의 염기쌍의 듀플렉스에 대해 하이브리드화시 하나 이상, 그러나 일반적으로는 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치된 염기쌍을 형성할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오티드가 하이브리드화시 하나 이상의 단일 가닥의 오버행을 형성하도록 설계되는 경우, 이러한 오버행은 상보성의 결정과 관련하여 미스매치로 간주되지 않을 것이다. 예를 들어, 21개의 뉴클레오티드 길이의 한 올리고뉴클레오티드 및 23개의 뉴클레오티드 길이의 또 다른 올리고뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA(여기서, 보다 긴 올리고뉴클레오티드는 보다 짧은 올리고뉴클레오티드에 대해 완전히 상보적인 21개의 뉴클레오티드의 서열을 포함함)는 또한 본원에 기재된 목적상 "완전히 상보적"인 것으로 언급될 수 있다.

[0302] 본원에서 사용되는 "상보적" 서열은 또한 하이브리드화되는 능력과 관련된 상기 필요조건이 충족되는 한 비-왓슨-크릭 염기쌍 및/또는 비-자연 및 변형된 뉴클레오티드로부터 형성된 염기쌍을 포함할 수 있거나, 이들로부터 온전히 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기쌍은 G:U 워블 또는 훅스타인(Hoogstein) 염기쌍 형성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0303] 본원의 용어 "상보적", "완전히 상보적" 및 "실질적으로 상보적"은 dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련하여 사용될 수 있으며, 이는 이들의 사용의 상황으로부터 이해될 것이다.

[0304] 본원에서 사용되는 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오티드는 관심 mRNA(예를 들어, ALAS1 단백질을 인코딩하는 mRNA)의 연속적 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열이 ALAS1을 인코딩하는 mRNA의 중단되지 않은 부분에 실질적으로 상보적인 경우 ALAS1 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다. 또 다른 예로서, 폴리뉴클레오티드는 서열이 ALAS1을 인코딩하는 mRNA의 중단되지 않은 부분에 실질적으로 상보적인 경우 ALAS1 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0305] 본원에서 사용되는 용어 "이중-가닥 RNA" 또는 "dsRNA"는 표적 RNA와 관련하여 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 언급되는 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 하이브리드화된 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 분자의 복합체를 포함하는 iRNA를 나타낸다. 듀플렉스 영역은, 예를 들어, RISC 경로를 통한 요망되는 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하는 임의의 길이일 수 있으나, 이는 통상적으로 9개 내지 36개의 염기쌍 길이, 예를 들어, 15개 내지 30개의 염기쌍 길이의 범위일 것이다. 9개 내지 36개의 염기쌍의 듀플렉스를 고려하는 경우, 듀플렉스는, 예를 들어, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 또는 36개와 같은 상기 범위 내의 임의의 길이, 및 15개 내지 30개의 염기쌍, 15개 내지 26개의 염기쌍, 15개 내지 23개의 염기쌍, 15개 내지 22개의 염기쌍, 15개 내지 21개의 염기쌍, 15개 내지 20개의 염기쌍, 15개 내지 19개의 염기쌍, 15개 내지 18개의 염기쌍, 15개 내지 17개의 염기쌍, 18개 내지 30개의 염기쌍, 18개 내지 26개의 염기쌍, 18개 내지 23개의 염기쌍, 18개 내지 22개의 염기쌍, 18개 내지 21개의 염기쌍, 18개 내지 20개의 염기쌍, 19개 내지 30개의 염기쌍, 19개 내지 26개의 염기쌍, 19개 내지 23개의 염기쌍, 19개 내지 22개의 염기쌍, 19개 내지 21개의 염기쌍, 19개 내지 20개의 염기쌍, 20개 내지 30개의 염기쌍, 20개 내지 26개의 염기쌍, 20개 내지 25개의 염기쌍, 20개 내지 24개의 염기쌍, 20개 내지 23개의 염기쌍, 20개 내지 22개의 염기쌍, 20개 내지 21개의 염기쌍, 21개 내지 30개의 염기쌍, 21개 내지 26개의 염기쌍, 21개 내지 25개의 염기쌍, 21개 내지 24개의 염기쌍, 21개 내지 23개의 염기쌍, 또는 21개 내지 22개의 염기쌍을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상기 범위 사이의 임의의 하위 범위일 수 있다. Dicer 및 유사한 효소로 가공함으로써 세포 내에서 생성되는 dsRNA는 일반적으로 19개 내지 22개의 염기쌍 길이의 범위 내이다. dsDNA의 듀플렉스 영역의 한 가닥은 표적 RNA의 영역에 실질적으로 상보적인 서열을 포함한다. 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 적어도 하나의 자가-상보적 영역을 갖는 단일한 RNA 분자로부터 유래될 수 있거나, 2개 이상의 별개의 RNA 분자로부터 형성될 수

있다. 듀플렉스 영역이 단일 분자의 2개의 가닥으로부터 형성되는 경우, 분자는 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 뉴클레오티드의 단일 가닥 사슬에 의해 분리된 듀플렉스 영역(본원에서 "헤어핀 루프"로 언급됨)을 가질 수 있다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 23개 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 별개의 RNA 분자에 의해 포함되는 경우, 이들 분자는 공유적으로 연결될 필요는 없으나, 공유적으로 연결될 수 있다. 2개의 가닥이 헤어핀 루프가 아닌 수단에 의해 공유적으로 연결되는 경우, 연결 구조는 "링커"로 언급된다. 용어 "siRNA"는 또한 상기 기재된 바와 같은 dsRNA를 나타내는 것으로 본원에서 사용된다.

[0306] 또 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 표적 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 유기체로 도입되는 "단일-가닥 siRNA"일 수 있다. 단일-가닥 RNAi 작용제는 RISC 엔도뉴클레아제 Argonaute 2에 결합한 후, 표적 mRNA를 절단시킨다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15개 내지 30개의 뉴클레오티드이고, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허 8,101,348호 및 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체내용은 참조로서 본원에 포함된다. 본원에 기재된 안티센스 뉴클레오티드 서열 중 임의의 서열(예를 들어, 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 및 표 20 또는 표 21 내지 표 40에 제공된 서열)은 본원에 기재된 바와 같이 단일-가닥 siRNA로서 또는 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894]에 기재된 방법에 의해 화학적으로 변형되어 사용될 수 있다.

[0307] 또 다른 양태에서, RNA 작용제는 "단일-가닥 안티센스 RNA 분자"이다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 mRNA에 대해 염기쌍을 형성하고 번역 기구를 물리적으로 방해함으로써 화학량론적 방식으로 번역을 억제할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355]을 참조하도록 한다. 대안적으로, 단일-가닥 안티센스 분자는 표적에 하이브리드화되고, RNaseH 절단 사건을 통해 표적을 절단함으로써 표적 mRNA를 억제한다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 약 10개 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이일 수 있고, 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 본원에 기재된 안티센스 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나, 예를 들어, 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 및 표 20 또는 표 21 내지 표 40 중 어느 하나에 제공된 서열로부터의 적어도 약 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상의 연속적 뉴클레오티드인 서열을 포함할 수 있다.

[0308] 당업자는 용어 "RNA 분자" 또는 "리보핵산 분자"가 자연적으로 발현되거나 발견되는 바와 같은 RNA 분자뿐만 아니라 본원에 기재되어 있거나 당분야에 공지된 바와 같은 하나 이상의 리보뉴클레오티드/리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 RNA의 유사체 및 유도체를 포함하는 것을 인지할 것이다. 엄격히 말하면, "리보뉴클레오시드"는 뉴클레오시드 염기 및 리보스 당을 포함하고, "리보뉴클레오티드"는 1개, 2개 또는 3개의 포스페이트 모이어티를 갖는 리보뉴클레오시드이다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오시드" 및 "리보뉴클레오티드"는 본원에서 사용됨에 따라 동등한 것으로 간주될 수 있다. RNA는, 예를 들어, 하기 본원에 기재되는 바와 같이 핵염기 구조, 리보스 구조, 또는 리보스-포스페이트 백본 구조 내에서 변형될 수 있다. 그러나, 리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 분자는 듀플렉스를 형성하는 능력을 보유해야 한다. 비제한적인 예로서, RNA 분자는 또한 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오시드, 5' 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오시드, 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오시드, 잠금 뉴클레오시드, 무염기 뉴클레오시드, 무고리 뉴클레오티드, 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오시드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오시드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오시드, 모르폴리노 뉴클레오시드, 포스포라미데이트 또는 비-자연 염기 포함 뉴클레오시드, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 하나의 변형된 리보뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 대안적으로, RNA 분자는 적어도 2개의 변형된 리보뉴클레오시드, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개 이상, 및 dsRNA 분자의 전체 길이까지 변형된 리보뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 변형은 RNA 분자에서 상기 복수의 변형된 리보뉴클레오시드 각각에 대해 동일할 필요는 없다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서의 사용에 고려되는 변형된 RNA는 필요한 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 갖고, 예를 들어, RISC 경로를 통한 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하거나 매개하는 펩티드 핵산(PNA)이다.

[0309] 한 양태에서, 변형된 리보뉴클레오시드는 데옥시리보뉴클레오시드를 포함한다. 상기 예에서, iRNA 작용제는, 예를 들어, 데옥시뉴클레오시드 오버행(들), 또는 dsRNA의 이중 가닥 부분 내의 하나 이상의 데옥시뉴클레오시드를 포함하는 하나 이상의 데옥시뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, RNA 분자는, 예를 들어, 하

나 또는 둘 모두의 가닥에서 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상(100%는 아님)의 데옥시리보뉴클레오시드의 데옥시리보뉴클레오스의 백분율을 포함한다. 다른 구현예에서, 용어 "iRNA"는 이중 가닥 DNA 분자(예를 들어, 자연 발생 이중 가닥 DNA 분자 또는 100% 데옥시뉴클레오시드-함유 DNA 분자)를 포함하지 않는다. 한 양태에서, RNA 간섭 작용제는 표적 RNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 유도하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 세포로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 Dicer로 공지된 타입 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(Sharp *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15:485). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 Dicer는 dsRNA를 특징적인 2개의 염기 3' 오버행을 갖는 19개 내지 23개의 염기쌍의 짧은 간섭 RNA로 가공한다(Bernstein, *et al.*, (2001) Nature 409:363). 이후, siRNA는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)로 통합되며, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인지를 유도하는 것을 가능케 한다(Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). 적절한 표적 mRNA로의 결합시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵을 유도한다(Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15: 188). 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 표적 유전자의 침묵을 수행하기 위해 RISC 복합체의 형성을 촉진하는 단일 가닥 RNA에 관한 것이다.

[0310] 본원에서 사용되는 용어 "뉴클레오티드 오버행"은 iRNA의 듀플렉스 구조, 예를 들어, dsRNA로부터 돌출되는 적어도 하나의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 나타낸다. 예를 들어, dsRNA의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어 연장되거나, 그 반대인 경우, 뉴클레오티드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오티드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로, 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오티드, 적어도 3개의 뉴클레오티드, 적어도 4개의 뉴클레오티드, 적어도 5개의 뉴클레오티드 이상의 오버행을 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 이들의 임의의 조합 상에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오티드(들)은 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5' 말단, 3' 말단 또는 둘 모두의 말단 상에 존재할 수 있다.

[0311] 한 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3' 말단 및/또는 5' 말단에 1개 내지 10개의 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 한 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3' 말단 및/또는 5' 말단에 1개 내지 10개의 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행 내의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0312] dsRNA에 관하여 본원에서 사용되는 용어 "블런트(blunt)" 또는 "블런트 말단"은 dsRNA의 제공된 말단에 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체가 존재하지 않는 것, 즉 뉴클레오티드 오버행이 존재하지 않는 것을 의미한다. dsRNA의 하나 또는 둘 모두의 말단은 블런트일 수 있다. dsRNA의 둘 모두의 말단이 블런트인 경우, dsRNA는 블런트 말단인 것으로 언급된다. 명백함을 위해, "블런트 말단" dsRNA는 둘 모두의 말단이 블런트, 즉, 분자의 어느 말단에도 뉴클레오티드 오버행이 없는 dsRNA이다. 가장 흔히, 상기 분자는 이의 전체 길이에 걸쳐 이중-가닥일 것이다.

[0313] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드 가닥(guide strand)"은 표적 서열에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 가닥을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "상보성 영역"은 서열, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 표적 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 나타낸다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이 아닌 경우, 미스매치는 분자의 내부 또는 말단 영역 내에 존재할 수 있다. 일반적으로, 가장 용인되는 미스매치는 말단 영역 내, 예를 들어, 5' 및/또는 3' 말단의 5, 4, 3, 또는 2개의 뉴클레오티드 내로 존재한다.

[0314] 본원에서 사용되는 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저 가닥(passenger strand)"은 안티센스 가닥(이 용어는 본원에서 정의되는 바와 같음)의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 나타낸다.

[0315] 본원에서 사용되는 용어 "SNALP"는 안정적 핵산-지질 입자를 나타낸다. SNALP는 iRNA와 같은 핵산 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드를 포함하는 감소된 수성 내부를 코팅하는 지질의 소포를 나타낸다. SNALP는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 20060240093호, 20070135372호, 및 국제 출원 WO 2009082817호에 기재되어 있다. 이들 출원은 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0316] iRNA에 대해 언급하는 경우 "세포로 도입시키는"은 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 세포로의 섭취 또는 흡수를 촉진하거나 수행하는 것을 의미한다. iRNA의 흡수 또는 섭취는 독립적인 확산성 또는 능동 세포 과정을 통하거나, 보조 작용제 또는 장치에 의해 발생할 수 있다. 상기 용어의 의미는 시험관내 세포로 제한되지 않고; iRNA는 또한 "세포로 도입"될 수 있고, 여기서 세포는 살아있는 유기체의 일부이다. 상기 예에서, 세포로의 도

입은 유기체로의 전달을 포함할 것이다. 예를 들어, 생체내 전달을 위해, iRNA는 조직 부위로 주사되거나 전신으로 투여될 수 있다. 생체내 전달은 또한 β-글루칸 전달 시스템, 예를 들어, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 5,032,401호 및 5,607,677호, 및 미국 공개 2005/0281781호에 기재된 것에 의해 이루어질 수 있다. 세포로의 시험관내 도입은 전기천공 및 리포펙션(lipofection)과 같은 당분야에 공지된 방법을 포함한다. 추가 방법이 본원의 하기에 기재되어 있거나 당분야에 공지되어 있다.

[0317] 본원에서 사용되는 용어 "~의 발현을 조정하다"는 대조군 세포내에서의 ALAS1의 발현에 비해 본원에 기재된 바와 같은 iRNA 조성물로 처리된 세포에서의 ALAS1 유전자 발현의 적어도 부분적 "억제" 또는 부분적 "활성화"를 나타낸다. 대조군 세포는 미처리된 세포, 또는 비-표적화 대조군 iRNA로 처리된 세포를 포함한다.

[0318] 용어 "활성화시키다", "향상시키다", "~의 발현을 상향 조절하다", "~의 발현을 증가시키다" 등은 이들이 ALAS1 유전자를 나타내는 한 본원에서 첫 번째 세포 또는 세포의 그룹과 실질적으로 동일하나 ALAS1 유전자의 발현이 증가되도록 처리되지 않은 두 번째 세포 또는 세포의 그룹(대조군 세포)과 비교하여 ALAS1 유전자가 전사되고 ALAS1 유전자의 발현이 증가되도록 처리된 첫 번째 세포 또는 세포의 그룹에서 분리될 수 있거나 검출될 수 있는 ALAS1 mRNA의 양의 증가로 나타나는 바와 같은 ALAS1 유전자의 발현의 적어도 부분적 활성화를 나타낸다.

[0319] 한 구현예에서, ALAS1 유전자의 발현은 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%까지 활성화된다. 일부 구현예에서, ALAS1 유전자는 본 발명에서 특정된 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 60%, 70%, 또는 80%까지 활성화된다. 일부 구현예에서, ALAS1 유전자의 발현은 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 85%, 90%, 또는 95% 이상 활성화된다. 일부 구현예에서, ALAS1 유전자 발현은 미처리된 세포에서의 발현에 비해 본원에 기재된 바와 같은 iRNA로 처리된 세포에서 적어도 1배, 적어도 2배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 500배, 적어도 1000배 이상 증가된다. 작은 dsRNA에 의한 발현의 활성화는, 예를 들어, 문헌[Li *et al.*, 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337-42], 및 US20070111963호 및 US2005226848호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 참조로서 본원에 포함된다.

[0320] 용어 "침묵시키다", "~의 발현을 억제하다", "~의 발현을 하향 조절하다", "~의 발현을 억제하다" 등은 이들이 ALAS1 유전자를 나타내는 한, 본원에서 예를 들어, ALAS1 mRNA 발현, ALAS1 단백질 발현, 또는 ALAS1 유전자 발현과 기능적으로 연관된 또 다른 파라미터(예를 들어, 혈장 또는 소변에서의 ALA 또는 PBG 농도)를 기초로 하여 평가시 ALAS1 유전자의 발현의 적어도 부분적 억제를 나타낸다. 예를 들어, ALAS1 발현의 억제는 대조군과 비교하여 ALAS1 유전자가 전사되고 ALAS1 유전자의 발현이 억제되도록 처리된 첫 번째 세포 또는 세포의 그룹으로부터 분리되거나 검출될 수 있는 ALAS1 mRNA의 양의 감소로 나타날 수 있다. 대조군은 ALAS1 유전자의 발현이 억제되도록 처리되지 않은 것을 제외하고는 첫 번째 세포 또는 세포의 그룹과 실질적으로 동일한 두 번째 세포 또는 세포의 그룹(대조군 세포)일 수 있다. 억제의 정도는 예를 들어, 보통 하기와 같이 대조군 수준의 백분율로 표현된다:

[0321] $$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})-(\text{처리된 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0322] 대안적으로, 억제의 정도는 ALAS1 유전자 발현과 기능적으로 연관된 파라미터, 예를 들어, ALAS1 유전자에 의해 인코딩되는 단백질의 양, 또는 하나 이상의 포르피린의 수준의 감소에 의해 제공될 수 있다. ALAS1 유전자 발현과 기능적으로 연관된 파라미터의 감소는 대조군 수준의 백분율로 유사하게 표현될 수 있다. 원칙적으로, ALAS1 유전자 침묵은 항시적으로 또는 유전자 조작에 의해 ALAS1을 발현하는 임의의 세포에서 임의의 적절한 검정에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 제공된 iRNA가 ALAS1 유전자의 발현을 특정 정도까지 억제하는지의 여부 및 이에 따라 본 발명에 의해 포함되는지의 여부를 결정하기 위해 참조가 필요한 경우, 하기 실시예에 제공된 검정이 상기 참조로서의 역할을 할 것이다.

[0323] 예를 들어, 특정 예에서, ALAS1 유전자의 발현은 본 발명에서 특정된 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%까지 억제된다. 일부 구현예에서, ALAS1 유전자는 본 발명에서 특정된 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%까지 억제된다. 일부 구현예에서, ALAS1 유전자는 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 투여에 의해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 이상 억제된다.

[0324] ALAS1 발현의 상황에서 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 ALAS1 발현과 관련된 병리학적 과정(예를 들어, 포르피린 또는 포르피린 경로에서의 결함을 수반하는 병리학적 과정, 예를 들어, 포르피린증)의 경감 또는 완화를 나타낸다. 본 발명의 상황에서, 하기 본원에 언급된 다른 질환(ALAS1 발현과 관련

된 병리학적 과정이 아닌 다른 질환) 중 임의의 질환에 관한 것인 한, 용어 "치료하다", "치료" 등은 상기 질환과 관련된 적어도 하나의 증상을 예방하거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 상기 질환의 진행 또는 예측된 진행을 늦추거나 역전시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 포르피린증을 치료하기 위해 사용되는 경우 본원에 특정된 방법은 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상(예를 들어, 동통)을 감소시키거나 예방하고/하거나, 포르피린증과 관련된 발작의 중증도 또는 빈도를 감소시키고/시키거나, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 발작이 촉진 조건에 대한 노출시 발생할 가능성을 감소시키고/시키거나, 포르피린증과 관련된 발작을 단축시키고/시키거나, 포르피린증과 관련된 질환(예를 들어, 간세포암 또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증))이 발생할 위험을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 따라서, 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료" 등은 예방, 예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애 및/또는 장애의 증상의 예방을 포함하는 것으로 의도된다.

[0325] 질병 마커 또는 증상의 상황에서 "낮추다"는 상기 수준에서의 통계적 또는 임상적으로 유의한 감소를 의미한다. 상기 감소는, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 이상일 수 있고, 이는 통상적으로 상기 장애가 없는 개체에 대해 정상 범위 내인 것으로 인정되는 수준으로 낮아진다.

[0326] 본원에서 사용되는 구 "치료적 유효량" 및 "예방적 유효량"은 ALAS1 발현과 관련된 병리학적 과정의 치료, 예방, 또는 관리에서 치료적 이점을 제공하는 양을 나타낸다. 치료적으로 유효한 특정량은 통상적인 개업의에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 당분야에 공지된 요인, 예를 들어, 병리학적 과정의 유형, 환자의 병력 및 연령, 병리학적 과정의 단계, 및 다른 작용제의 투여에 따라 다양할 수 있다.

[0327] 본원에서 사용되는 "약학적 조성물"은 약리학적 유효량의 iRNA 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "약리학적 유효량", "치료적 유효량" 또는 간단히 "유효량"은 의도된 약리학적, 치료적 또는 예방적 결과를 발생시키는데 효과적인 iRNA의 양을 나타낸다. 예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애를 치료하는 방법(예를 들어, 포르피린증을 치료하는 방법)에서, 유효량은 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상을 감소시키는데 효과적인 양, 발작의 빈도를 감소시키는데 효과적인 양, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 발작이 촉진 요인에 대한 노출시에 발생할 가능성을 감소시키는데 효과적인 양, 또는 포르피린증과 관련된 질환(예를 들어, 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증), 간세포 암)이 발생할 위험을 감소시키는데 효과적인 양을 포함한다. 예를 들어, 제공된 임상 치료가 질병 또는 장애와 관련된 측정 가능한 파라미터에서 적어도 10%의 감소가 존재시 효과적인 것으로 간주되는 경우, 상기 질병 또는 장애의 치료를 위한 약물의 치료적 유효량은 상기 파라미터에서 적어도 10% 감소를 달성하는데 필요한 양이다. 예를 들어, ALAS1을 표적화하는 iRNA의 치료적 유효량은 ALAS1 단백질 수준을 임의의 측정 가능한 양, 예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 또는 50%까지 감소시킬 수 있다.

[0328] 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 치료제의 투여를 위한 담체를 나타낸다. 이러한 담체는 염수, 완충된 염수, 덱스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 용어는 특이적으로 세포 배양 배지를 배제한다. 경구 투여되는 약물에 대해, 약학적으로 허용되는 담체는 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어, 비활성 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 착향제, 착색제 및 보존제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 비활성 희석제는 소듐 및 칼슘 카르보네이트, 소듐 및 칼슘 포스페이트, 및 락토스를 포함하는 한편, 옥수수 전분 및 알긴산이 적합한 붕해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있는 한편, 존재시 윤활제는 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탤크(talc)일 것이다. 요망시, 정제는 위장관 내에서의 흡수를 지연시키기 위해 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 코팅될 수 있다. 약물 제형에 포함된 작용제는 본원의 하기에 추가로 기재된다.

[0329] 수 또는 수치상 범위를 언급하는 경우의 용어 "약"은 언급되는 수 또는 수치상 범위가 대략 실험적 변동성 내(또는 통계적 실험 오차 내)인 것을 의미하며, 따라서 상기 수 또는 수치상 범위는, 예를 들어, 언급된 수 또는 수치상 범위의 1% 내지 15%로 다양할 수 있다.

[0330] II. iRNA 작용제

[0331] ALAS1 유전자의 발현을 억제하는 iRNA 작용제가 본원에 기재된다. 한 구현예에서, iRNA 작용제는 세포 또는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 포르피린증을 갖는 인간)에서 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함하며, 상기 dsRNA는 ALAS1 유전자의 발현에서 형성된 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 상보성 영역은 30개 이하의 뉴클레오티드 길이, 일반적으로 19개 내지 24개의 뉴클레오티드 길이이고, 상기 dsRNA는 ALAS1 유전자를 발현하는 세포와 접촉시, 예를 들어, PCR 또는 분지된 DNA(bDNA)-기반 방법, 또는 단백질-기반 방법, 예를 들어, 웨스턴 블롯에 의해 검정시 ALAS1 유전자의 발현을 적어도 10%까지 억제한다. 한 구현예에서, iRNA 작용제는 세포 또는 포유동물에

서 ALAS1 유전자의 발현을 활성화시킨다. 세포 배양물, 예를 들어, COS 세포, HeLa 세포, 일차 간세포, HepG2 세포, 일차 배양된 세포 또는 대상체로부터의 생물학적 샘플에서의 ALAS1 유전자의 발현은, 예를 들어, bDNA 또는 TaqMan 검정에 의해 ALAS1 mRNA 수준을 측정하거나, 예를 들어, 면역형광 분석에 의해, 예를 들어, 웨스턴 블로팅 또는 흐름세포측정법 기술을 이용하여 단백질 수준을 측정함으로써 검정될 수 있다.

[0332] dsRNA는 dsRNA가 사용되는 조건하에서 하이브리드화되어 듀플렉스 구조를 형성하는 충분히 상보적인 2개의 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 ALAS1 유전자의 발현 동안 형성되는 mRNA의 서열로부터 유래된 표적 서열에 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 다른 가닥(센스 가닥)은 적합한 조건하에서 결합되는 경우 2개의 가닥이 하이브리드화되어 듀플렉스 구조를 형성하도록 하는 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함한다. 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15개 내지 30개 포함, 더욱 일반적으로 18개 내지 25개 포함, 더욱 더 일반적으로 19개 내지 24개 포함, 가장 일반적으로 19개 내지 21개 포함의 염기쌍 길이이다. 유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 15개 내지 30개 포함, 더욱 일반적으로 18개 내지 25개 포함, 더욱 더 일반적으로 19개 내지 24개 포함, 가장 일반적으로 19개 내지 21개 포함의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, dsRNA는 15개 내지 20개 포함의 뉴클레오티드 길이이고, 다른 구현예에서, dsRNA는 25개 내지 30개 포함의 뉴클레오티드 길이이다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 절단에 대해 표적화된 RNA의 표적화된 영역은 가장 흔하게는 보다 큰 RNA 분자, 종종, mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련된 경우, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-유도 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)에 대한 기질이 되기에 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속적 서열이다. 9개의 염기쌍만큼 짧은 듀플렉레스를 갖는 dsRNA는 일부 환경하에서 RNAi-유도 RNA 절단을 매개할 수 있다. 가장 흔하게는, 표적은 적어도 15개의 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 15개 내지 30개의 뉴클레오티드 길이일 것이다.

[0333] 당업자는 또한 듀플렉스 영역이 dsRNA의 일차 기능적 부분, 예를 들어, 9개 내지 36개, 예를 들어, 15개 내지 30개의 염기쌍의 듀플렉스 영역인 것을 인지할 것이다. 따라서, 한 구현예에서, 예를 들어, 절단에 대한 요망되는 RNA를 표적으로 하는 15개 내지 30개의 염기쌍의 기능적 듀플렉스로 가공되는 한, 30개 염기쌍을 초과하는 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는, 한 구현예에서, miRNA가 dsRNA인 것을 인지할 것이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 자연 발생 miRNA가 아니다. 또 다른 구현예에서, ALAS1 발현을 표적으로 하는데 유용한 iRNA 작용제는 보다 큰 dsRNA의 절단에 의해 표적 세포에서 생성되지 않는다.

[0334] 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오티드 오버행을 추가로 포함할 수 있다. dsRNA는 하기 추가로 논의되는 바와 같은 당분야에 공지된 표준 방법, 예를 들어, 자동화된 DNA 합성기, 예를 들어, Biosearch, Applied Biosystems, Inc로부터 상업적으로 이용 가능한 자동화된 DNA 합성기의 사용에 의해 합성될 수 있다. 한 구현예에서, ALAS1 유전자는 인간 ALAS1 유전자이다. 또 다른 구현예에서, ALAS1 유전자는 마우스 또는 래트 ALAS1 유전자이다.

[0335] 특정 구현예에서, 제1 서열은, 예를 들어, 표 21 내지 표 40에서 본원에 개시된 센스 서열을 포함하는 dsRNA의 센스 가닥이고, 제2 서열은, 예를 들어, 표 21 내지 표 40에서 본원에 개시된 안티센스 서열을 포함하는 dsRNA의 안티센스 가닥이다.

[0336] 특정 구현예에서, 제1 서열은 표 2 또는 표 3으로부터의 센스 서열을 포함하는 dsRNA의 센스 가닥이고, 제2 서열은 표 2 또는 표 3으로부터의 안티센스 서열을 포함하는 dsRNA의 안티센스 가닥이다. 구현예에서, 제1 서열은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 또는 표 15로부터의 센스 서열을 포함하는 dsRNA의 센스 가닥이고, 제2 서열은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 또는 표 15로부터의 안티센스 서열을 포함하는 dsRNA의 안티센스 가닥이다. 구현예에서, 제1 서열은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 또는 표 20으로부터의 센스 서열을 포함하는 dsRNA의 센스 가닥이고, 제2 서열은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 또는 표 20으로부터의 안티센스 서열을 포함하는 dsRNA의 안티센스 가닥이다.

[0337] 한 양태에서, dsRNA는 적어도 센스 및 안티센스 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 여기서 센스 가닥은, 예를 들어, 표 21 내지 표 40에서 본원에 제공된 센스 서열로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은, 예를 들어, 표 21 내지 표 40에서 본원에 제공된 안티센스 서열로부터 선택된다.

[0338] 한 양태에서, dsRNA는 적어도 센스 및 안티센스 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 여기서 센스 가닥은 표 2 및 표 3에 제공된 서열의 그룹으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2 및 표 3으로부터 선택된다. 추가 양태에서, dsRNA는 적어도 센스 및 안티센스 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 여기서 센스

가닥은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 및 표 15에 제공된 서열의 그룹으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 및 표 15로부터 선택된다. 추가 양태에서, dsRNA는 적어도 센스 및 안티센스 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 여기서 센스 가닥은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 및 표 20에 제공된 서열의 그룹으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18 및 표 20으로부터 선택된다.

[0339] 구현예에서, iRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419(예를 들어, 상기 언급된 dsRNA의 뉴클레오티드 서열 및/또는 상기 언급된 dsRNA의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함함)이다. 구현예에서, iRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419의 안티센스 서열로부터 선택된 안티센스 서열(하나 이상(예를 들어, 모두)의 변형을 포함함)을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, iRNA는 AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, AD-60935, AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, AD-60519, AD-60519, AD-60901, AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, AD-60926, AD-60820, AD-60843, AD-60819, AD-61140, AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, AD-61146, AD-60892, 또는 AD-60419로부터 선택된 센스 서열(및/또는 하나 이상(예를 들어, 모두)의 변형)을 포함하거나 이들로 구성된 센스 가닥을 포함한다.

[0340] 구현예에서, iRNA는 (i) UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU 또는 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU의 서열을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA의 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥의 하나 이상의 뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같이 변형된다.

[0341] 구현예에서, iRNA는 (i) AD-60489의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥(및/또는 AD-60489의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두))을 포함한다.

[0342] 구현예에서, iRNA는 (i) AD-60519의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60519의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥(및/또는 AD-60489의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두))을 포함한다.

[0343] 구현예에서, iRNA는 (i) AD-61193의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-61193의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 가닥(및/또는 AD-60489의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두))을 포함한다.

[0344] 구현예에서, iRNA는 (i) AD-60819의 안티센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60819의 센스 서열을 포함하거나 이로 구성된 센스 서열(및/또는 AD-60489의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 변형 중 하나 이상(예를 들어, 모두))을 포함한다.

[0345] 구현예에서, ALAS1의 발현을 억제하기 위한 iRNA가 제공되며, dsRNA는 (i) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 안티센스 서열(또는 상응하는 변형되지 않은 안티센스 서열)을 포함하거나 이들로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 센스 서열(또는 상응하는 변형되지 않은 안티센스 서열)을 포함하거나 이들로 구성된 센스 가닥을 포함한다. 구현예에서, iRNA는 dsRNA의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥이 AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 상응하는 안티센스 및/또는 센스 서열과 1개, 2개, 또는 3개의 뉴클레오티드까지 상이한 것을 제외하고는, (i) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 안티센스 서열로 구성된 안티센스 가닥 및/또는 (ii) AD-60489, AD-60519, AD-61193, 또는 AD-60819의 센스 서열로 구성된 센스 가닥을 포함한다.

[0346] AD-60489, AD-60519, AD-61193, 및 AD-60819의 서열 및 변형은 본원에 개시된 표 44에 제시되어 있다.

[0347] 한 구현예에서, iRNA는 ALN-60519이다. ALN-60519는 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 잔기를 함유하는 리간드에 공유적으로 연결된 화학적으로 합성된 이중 가닥 올리고뉴클레오티드이다(도 57에 도시됨). 한 구현예에서, ALN-60519의 모든 뉴클레오티드는 2'-OMe 또는 2'-F 변형되고, 3'-5' 포스포디에스테르 결합을 통해 연결되어, 이에 따라 올리고뉴클레오티드의 당-포스페이트 백본을 형성한다. ALN-60519의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 21개 및 23개의 뉴클레오티드를 함유한다. ALN-60519의 센스 가닥의 3'-말단은 포스포디에스테르 결합을 통해 트리안테나리 GalNAc 모이어티(L96으로 언급됨)에 컨쥬게이션된다. 안티센스 가닥은 3' 말단에 2개 및 5' 말단에 2개의 4개의 포스포로티오에이트 결합을 함유한다. ALN-60519의 센스 가닥은 5' 말단에 2개의 포스포로티오에이트 결합을 함유한다. ALN-60519의 센스 가닥의 21개의 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 상보적인 21개의 뉴클레오티드와 하이브리드화되어, 이에 따라 21개의 뉴클레오티드 염기쌍 및 안티센스 가닥의 3'-말단에 2-염기 오버행을 형성한다. ALN-60519의 2개의 단일 가닥인 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 디메톡시트리페닐메틸(DMT) 에테르로서 보호된 5'-하이드록실기를 이용한 표준 포스포라미다이트 화학을 이용하여 통상적인 고상 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 합성될 수 있다. 각각의 가닥은 보호된 뉴클레오시드 포스포라미다이트의 연속 첨가에 의해 3'으로부터 5' 말단으로 어셈블리될 수 있다.

[0348] 이들 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 나머지와 상보적이고, 서열 중 하나는 ALAS1 유전자의 발현에 의해 생성되는 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 여기서 하나의 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥으로 본원에 기재되어 있으며, 제2 올리고뉴클레오티드는 상응하는 안티센스 가닥으로 기재되어 있다. 본원의 어딘가에 기재되어 있고, 당분야에 공지된 바와 같은, dsRNA의 상보성 서열은 또한 별개의 올리고뉴클레오티드 상에 존재하는 것과 반대되는 단일 핵산 분자의 자가-상보성 영역으로 함유될 수 있다.

[0349] 당업자는 20개 내지 23개, 특히 21개의 염기쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는데 있어서 특히 효과적인 것으로 받아들여진 것을 잘 인지한다(Elbashir *et al.*, EMBO 2001, 20:6877-6888). 그러나, 다른 곳에서는 더 짧거나 긴 RNA 듀플렉스 구조가 또한 효과적일 수 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 기재된 구현예에서, 본원의 표에 제공된 올리고뉴클레오티드 서열의 특성에 의해, 본원에 기재된 dsRNA는 최소 21개의 뉴클레오티드 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 한 말단 또는 둘 모두의 말단 상에 단지 몇 개의 뉴클레오티드가 없는 본원에 개시된 서열 중 하나를 갖는 더 짧은 듀플렉스가 상기 기재된 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있음이 합리적으로 예상될 수 있다. 그러므로, 본원에 개시된 서열 중 하나로부터 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속적 뉴클레오티드의 부분적 서열을 갖고, 전장 서열을 포함하는 dsRNA로부터 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30% 이하의 억제까지 ALAS1 유전자의 발현을 억제하는 능력이 상이한 dsRNA가 본 발명에 따라 고려된다.

[0350] 또한, 본원의 표에 제공된 RNA는 RISC-매개 절단에 민감한 ALAS1 전사물 내의 부위를 확인한다. 이와 같이, 본 발명은 상기 서열 중 하나의 내부를 표적으로 하는 iRNA를 추가 특징으로 한다. 본원에서 사용되는 iRNA는 iRNA가 상기 특정 부위 내의 어느 곳에서의 전사물의 절단을 촉진하는 경우 RNA 전사물의 특정 부위 내를 표적화하는 것으로 언급된다. 이러한 iRNA는 일반적으로 ALAS1 유전자 내의 선택 서열에 연속적인 영역으로부터 획득된 추가 뉴클레오티드 서열에 커플링된, 예를 들어, 표 2, 표 3, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 14, 표 15, 표 18, 표 20 및 표 21 내지 표 40에서 본원에 제공된 서열 중 하나로부터의 적어도 15개의 연속적 뉴클레오티드를 포함할 것이다.

[0351] 표적 서열은 일반적으로 15개 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이나, 임의의 제공된 표적 RNA의 절단을 유도하기 위한 상기 범위 내의 특정 서열의 적합성에서의 광범위한 변화가 존재한다. 본원에 나열된 다양한 소프트웨어 패키지 및 지침이 임의의 제공된 유전자 표적에 대한 최적의 표적 서열의 확인을 위한 안내를 제공하나, 제공된 크기(비제한적인 예로, 21개의 뉴클레오티드)의 "윈도우(window)" 또는 "마스크(mask)"가 표적 서열로 작용할 수 있는 크기 범위 내의 서열을 확인하기 위해 표적 RNA 서열 상에 글자 그대로 또는 상징적으로(예를 들어, 인실리코(in silico)를 포함함) 위치되는 경험적 방법이 또한 수행될 수 있다. 서열 "윈도우"를 최초 표적 서열 위치에서 하나의 뉴클레오티드만큼의 업스트림 또는 다운스트림으로의 하나의 뉴클레오티드로 점진적으로 이동시킴으로써, 선택된 임의의 제공된 표적 크기에 대해 가능한 서열의 완전한 세트가 확인될 때까지 차위(next) 잠재적 표적 서열이 확인될 수 있다. 최적으로 작용하는 상기 서열을 확인하기 위한 확인된 서열(본원에 기재되어 있거나 당분야에 공지된 바와 같은 검정을 이용함)의 체계적 합성 및 시험과 커플링된 상기 과정은 iRNA 작용제로 표적화되는 경우 표적 유전자 발현의 최적 억제를 매개하는 RNA 서열을 확인할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 표에서 확인된 서열이 효과적인 표적 서열이나, 동등하거나 보다 나은 억제 특징을 갖는 서열을

확인하기 위해 하나의 뉴클레오티드만큼 제공된 서열의 업스트림 또는 다운스트림으로의 하나의 뉴클레오티드로 점진적으로 "윈도우를 보행(walking the window)"시킴으로써 억제 효능의 추가 최적화가 달성될 수 있음이 고려된다.

[0352] 추가로, 예를 들어, 본원의 표에서 확인된 임의의 서열에 대해 보다 길거나 보다 짧은 서열을 생성시키기 위해 뉴클레오티드를 체계적으로 추가하거나 제거하고, 상기 지점으로부터 표적 RNA 위 또는 아래로 상기 보다 길거나 짧은 크기의 윈도우를 보행시킴으로써 생성된 서열을 시험함으로써 추가 최적화가 달성될 수 있음이 고려된다. 또한, 새로운 후보 표적을 생성시키기 위한 상기 방법과 당분야에 공지되어 있거나 본원에 기재된 바와 같은 억제 검정에서의 표적 서열을 기초로 한 iRNA의 효과에 대한 시험을 커플링시키는 것은 억제의 효율에서의 추가의 개선을 발생시킬 수 있다. 추가로 또한, 상기 최적화된 서열은, 예를 들어, 본원에 기재되거나 당분야에 공지된 바와 같은 변형된 뉴클레오티드의 도입, 오버행 내의 추가 또는 변화, 또는 발현 억제제로서 분자를 추가로 최적화(예를 들어, 혈청 안정성 또는 순환 반감기 증가, 열 안정성 증가, 막횡단 전달 향상, 특정 위치 또는 세포 유형으로의 표적화, 침묵 경로 효소와의 상호작용 증가, 엔도솜으로부터의 방출 증가 등)시키기 위한 당분야에 공지되고/되거나 본원에 논의된 바와 같은 다른 변형에 의해 조정될 수 있다.

[0353] 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 표적 서열에 대한 하나 이상의 미스매치를 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 3개 이하의 미스매치를 함유한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치의 영역이 상보성의 영역의 중심에 위치되지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치가 상보성 영역의 5' 또는 3' 말단으로부터 마지막 5개의 뉴클레오티드 내에 존재하도록 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들어, ALAS1 유전자의 영역에 상보적인 23개의 뉴클레오티드 iRNA 작용제 RNA 가닥에 대해, RNA 가닥은 일반적으로 중심 13개의 뉴클레오티드 내에 어떠한 미스매치를 함유하지 않는다. 본원에 기재된 방법 또는 당분야에 공지된 방법은 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 iRNA가 ALAS1 유전자의 발현을 억제시키는데 효과적인지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 특히, ALAS1 유전자 내의 특정 상보성 영역이 집단 내의 다형 서열 변화를 갖는 것으로 공지된 경우에 ALAS1 유전자의 발현을 억제하는데 있어서 미스매치를 갖는 iRNA의 효능의 고려가 중요하다.

[0354] 한 구현예에서, dsRNA의 적어도 하나의 말단은 1개 내지 4개, 일반적으로 1개 또는 2개의 뉴클레오티드의 단일-가닥 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 적어도 하나의 뉴클레오티드 오버행을 갖는 dsRNA는 이들의 블런트-말단 대응부에 비해 예기치 않은 우수한 억제 특성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, iRNA의 RNA, 예를 들어, dsRNA는 안정성 또는 다른 이로운 특징을 향상시키기 위해 화학적으로 변형된다. 본 발명에서 특정된 핵산은 참조로서 본원에 포함되는 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기재된 것과 같은 당분야에서 널리 확립된 방법에 의해 합성되고/되거나 변형될 수 있다. 변형은, 예를 들어, (a) 말단 변형, 예를 들어, 5' 말단 변형(인산화, 컨쥬게이션, 역전된 결합 등), 3' 말단 변형(컨쥬게이션, DNA 뉴클레오티드, 역전된 결합 등), (b) 염기 변형, 예를 들어, 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 연장된 레퍼토리, 염기의 제거(무염기 뉴클레오티드), 또는 컨쥬게이션된 염기와 염기쌍을 형성하는 염기를 이용한 대체, (c) 당 변형(예를 들어, 2' 위치 또는 4' 위치에서의 변형, 또는 무고리 당을 갖는 변형) 또는 당의 대체, 뿐만 아니라 (d) 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 포함하는 백본 변형을 포함한다. 본 발명에서 유용한 RNA 화합물의 특이적 예는 변형된 백본 또는 비-자연 뉴클레오시드간 결합을 함유하는 RNA를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 변형된 백본을 갖는 RNA는 특히 백본 내에 인 원자를 갖지 않는 것을 포함한다. 본 명세서의 목적상, 당분야에 때때로 언급되는 바와 같은, 뉴클레오시드간 백본에서 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA가 또한 올리고뉴클레오시드인 것으로 간주될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 RNA는 이의 뉴클레오시드간 백본에서 인 원자를 가질 것이다.

[0355] 변형된 RNA 백본은, 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 예를 들어, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포라미데이트, 예를 들어, 3'-아미노 포스포라미데이트 및 아미노알킬포스포라미데이트, 티오노포스포라미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상 3'-5' 결합을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5' 결합된 유사체, 및 역전된 극성을 갖는 것을 포함하며, 여기서 뉴클레오시드 단위의 인접한 쌍은 3'-5' 대 5'-3' 또는 2'-5' 대 5'-2'로 연결된다. 다양한 염, 혼합된 염 및 자유산 형태가 또한 포함된다.

[0356] 상기 인-함유 결합의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 3,687,808호; 4,469,863호; 4,476,301호; 5,023,243호; 5,177,195호; 5,188,897호; 5,264,423호; 5,276,019호; 5,278,302호; 5,286,717호; 5,321,131호; 5,399,676호; 5,405,939호; 5,453,496호;

5,455,233호; 5,466,677호; 5,476,925호; 5,519,126호; 5,536,821호; 5,541,316호; 5,550,111호; 5,563,253호; 5,571,799호; 5,587,361호; 5,625,050호; 6,028,188호; 6,124,445호; 6,160,109호; 6,169,170호; 6,172,209호; 6,239,265호; 6,277,603호; 6,326,199호; 6,346,614호; 6,444,423호; 6,531,590호; 6,534,639호; 6,608,035호; 6,683,167호; 6,858,715호; 6,867,294호; 6,878,805호; 7,015,315호; 7,041,816호; 7,273,933호; 7,321,029호; 및 미국 특허 RE39464호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0357] 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 백본은 그 안에 짧은 사슬 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 또는 하나 이상의 짧은 사슬 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성되는 백본을 갖는다. 이들은 모르폴리노 결합(뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성됨)을 갖는 백본; 실록산 백본; 설파이드, 설폭시드 및 설폰 백본; 포르마세틸 및 티오포르마세틸 백본; 메틸렌 포르마세틸 및 티오포르마세틸 백본; 알켄 함유 백본; 설파메이트 백본; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본; 설포네이트 및 설폰아미드 백본; 아미드 백본; 및 혼합된 N, O, S 및 CH_2 구성요소 부분을 갖는 다른 백본을 포함한다.

[0358] 상기 올리고뉴클레오시드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 5,034,506호; 5,166,315호; 5,185,444호; 5,214,134호; 5,216,141호; 5,235,033호; 5,64,562호; 5,264,564호; 5,405,938호; 5,434,257호; 5,466,677호; 5,470,967호; 5,489,677호; 5,541,307호; 5,561,225호; 5,596,086호; 5,602,240호; 5,608,046호; 5,610,289호; 5,618,704호; 5,623,070호; 5,663,312호; 5,633,360호; 5,677,437호; 및 5,677,439호를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0359] iRNA에서 사용하기에 적합하거나 고려되는 다른 RNA 모방체(mimetic)에서, 당 및 뉴클레오시드간 결합 둘 모두, 즉, 뉴클레오티드 단위의 백본은 신규한 기로 대체된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 하이브리드화를 위해 유지된다. 한 상기 올리고머 화합물인 우수한 하이브리드화 특성을 갖는 것으로 밝혀진 RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)으로 언급된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 백본은 아미드 함유 백본, 특히 아미노에틸글리신 백본으로 대체된다. 핵염기는 유지되고, 백본의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 직접적 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 5,539,082호; 5,714,331호; 및 5,719,262호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. PNA 화합물의 추가 교시는, 예를 들어, 문헌[Nielsen *et al.*, Science, 1991, 254, 1497-1500]에서 발견될 수 있다.

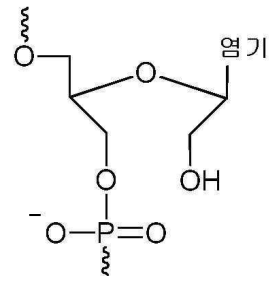
[0360] 본 발명에서 특정된 일부 구현예는 포스포로티오에이트 백본을 갖는 RNA 및 헤테로원자 백본, 특히 상기 언급된 미국 특허 5,489,677호의 --CH_2--NH--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 백본으로 공지됨], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- 및 --N(CH_3)--CH_2--CH_2--[여기서, 자연 포스포디에스테르 백본은 --O--P--O--CH_2--로 표시됨], 및 상기 언급된 미국 특허 5,602,240호의 아미드 백본을 갖는 올리고뉴클레오시드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 특정된 RNA는 상기 언급된 미국 특허 5,034,506호의 모르폴리노 백본 구조를 갖는다.

[0361] 변형된 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 본원에 특정된 iRNA, 예를 들어, dsRNA는 2' 위치에 OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있고, 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 예시적인 적합한 변형은 O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$, O($CH_2$)$_nOCH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$)$_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_nONH_2$, 및 O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$를 포함하고, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에 C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터켈레이터(intercalator), iRNA의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 iRNA의 약역학적 특성을 개선시키기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환기 중 하나를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 변형은 2'-메톡시에톡시(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 공지됨)(Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 또 다른 예시적 변형은 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 하기 본원의 실시예에 기재된 바와 같은 2'-DMAOE로도 공지된 O(CH_2)$_2$ON(CH_3)$_2$ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 당분야에 공지됨), 즉, 본원의 하기의 실시예에도 기재된

2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_2)$_2$이다.

[0362] 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 하나 이상(예를 들어, 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상)의 무고리 뉴클레오티드(또는 뉴클레오시드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 모두는 가닥 당 5개 미만의 무고리 뉴클레오티드(예를 들어, 가닥 당 4개, 3개, 2개 또는 1개의 무고리 뉴클레오티드)를 포함한다. 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드는, 예를 들어, 센스 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥의 이중-가닥 영역, iRNA 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥의 5'-말단, 3'-말단, 5' 및 3'-말단 둘 모두에서 발견될 수 있다. 한 구현예에서, 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥의 위치 1 내지 8에 존재한다. 한 구현예에서, 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터의 위치 4 내지 10(예를 들어, 위치 6 내지 8)에서 안티센스 가닥에서 발견된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드는 iRNA 작용제의 하나 또는 둘 모두의 3'-말단 오버행에서 발견된다.

[0363] 본원에서 사용되는 용어 "무고리 뉴클레오티드" 또는 "무고리 뉴클레오시드"는 무고리 당, 예를 들어, 무고리 리보스를 갖는 임의의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 나타낸다. 예시적인 무고리 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 핵염기, 예를 들어, 자연 발생 또는 변형된 핵염기(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 핵염기)를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 리보스 탄소(C1, C2, C3, C4 또는 C5) 중 임의의 탄소 사이의 결합은 독립적으로 또는 함께 뉴클레오티드에 부재한다. 한 구현예에서, 리보스 고리의 C2-C3 탄소 사이의 결합은 무고리 2'-3'-세코(seco)-뉴클레오티드 단량체와 같이 부재한다. 다른 구현예에서, C1-C2, C3-C4, 또는 C4-C5 사이의 결합은 부재한다(예를 들어, 1'-2', 3'-4' 또는 4'-5'-세코 뉴클레오티드 단량체). 예시적 무고리 뉴클레오티드는 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 US 8,314,227호에 개시되어 있다. 예를 들어, 무고리 뉴클레오티드는 US 8,314,227호의 도 1 내지 도 2에서 단량체 D 내지 J 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 무고리 뉴클레오티드는 하기 단량체를 포함한다:

[0364] 

[0365] 상기 식에서, 염기는 핵염기, 예를 들어, 자연 발생 또는 변형된 핵염기(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 핵염기)이다.

[0366] 특정 구현예에서, 무고리 뉴클레오티드는, 예를 들어, 무고리 뉴클레오티드를 또 다른 모이어티, 예를 들어, 특히 리간드(예를 들어, GalNAc, 콜레스테롤 리간드), 알킬, 폴리아민, 당, 폴리펩티드에 커플링시킴으로써 변형되거나 유도체화될 수 있다.

[0367] 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드 및 하나 이상의 LNA(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 LNA)를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드 및/또는 하나 이상의 LNA는 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 둘 모두의 가닥에 존재할 수 있다. 한 가닥의 무고리 뉴클레오티드의 수는 반대 가닥의 LNA의 수와 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 구현예에서, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 이중 가닥 영역 또는 3'-오버행에 위치된 5개 미만의 LNA(예를 들어, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 LNA)를 포함한다. 다른 구현예에서, 1개 또는 2개의 LNA는 이중 가닥 영역 또는 센스 가닥의 3'-오버행에 위치된다. 대안적으로, 또는 함께, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 이중 가닥 영역 또는 3'-오버행에 5개 미만의 무고리 뉴클레오티드(예를 들어, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 무고리 뉴클레오티드)를 포함한다. 한 구현예에서, iRNA 작용제의 센스 가닥은 센스 가닥의 3'-오버행에 1개 또는 2개의 LNA, 및 iRNA 작용제의 안티센스 가닥의 이중 가닥 영역(예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터의 위치 4 내지 10(예를 들어, 위치 6 내지 8))에 1개 또는 2개의 무고리 뉴클레오티드를 포함한다.

[0368] 다른 구현예에서, iRNA 작용제 내의 하나 이상의 무고리 뉴클레오티드의 포함(단독으로 또는 하나 이상의 LNA에 더하여 포함)은 (i) 표적외 효과의 감소; (ii) RNAi에서의 패신저 가닥 관여의 감소; (iii) 가이드 가닥의 이의

표적 mRNA에 대한 특이성의 증가; (iv) 마이크로RNA 표적외 효과의 감소; (v) 안정성 증가; 또는 (vi) iRNA 분자의 분해에 대한 내성 증가 중 하나 이상(또는 모두)을 발생시킨다.

[0369] 다른 변형은 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형이 또한 iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오티드 상 또는 2'-5' 연결된 dsRNA 내의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에 사이클로부틸 모이어티와 같은 당 모방체를 가질 수 있다. 상기 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 미국 특허 4,981,957호; 5,118,800호; 5,319,080호; 5,359,044호; 5,393,878호; 5,446,137호; 5,466,786호; 5,514,785호; 5,519,134호; 5,567,811호; 5,576,427호; 5,591,722호; 5,597,909호; 5,610,300호; 5,627,053호; 5,639,873호; 5,646,265호; 5,658,873호; 5,670,633호; 및 5,700,920호를 포함하나, 이에 제한되지는 않고, 상기 특허 중 특정 특허는 본 출원과 함께 공통으로 소유되며, 상기 출원 각각은 참조로서 본원에 포함된다.

[0370] iRNA는 또한 핵염기(종종, 당분야에서 "염기"로 간단히 언급됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "변형되지 않은" 또는 "자연" 핵염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형된 핵염기는 다른 합성 및 자연 핵염기, 예를 들어, 5-메틸 시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌 및 구아닌의 다른 알킬 유도체, 2-프로필 및 아데닌 및 구아닌의 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-다아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가 핵염기는 미국 특허 3,687,808호에 개시된 것, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008]에 개시된 것, 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것, 문헌[Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 것, 및 문헌[Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993]에 개시된 것을 포함한다. 상기 핵염기 중 특정 핵염기가 본 발명에서 특정된 올리고머 화합물의 결합 친화성을 증가시키는데 특히 유용하다. 이들은 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6 내지 1.2℃까지 증가시키는 것으로 밝혀졌고(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 이는 훨씬 더 구체적으로 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합되는 경우에, 예시적인 염기 치환이다.

[0371] 상기 언급된 변형된 핵염기뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기 중 특정 핵염기의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 상기 언급된 미국 특허 3,687,808호, 뿐만 아니라 미국 특허 4,845,205호; 5,130,30호; 5,134,066호; 5,175,273호; 5,367,066호; 5,432,272호; 5,457,187호; 5,459,255호; 5,484,908호; 5,502,177호; 5,525,711호; 5,552,540호; 5,587,469호; 5,594,121호, 5,596,091호; 5,614,617호; 5,681,941호; 6,015,886호; 6,147,200호; 6,166,197호; 6,222,025호; 6,235,887호; 6,380,368호; 6,528,640호; 6,639,062호; 6,617,438호; 7,045,610호; 7,427,672호; 및 7,495,088호, 및 참조로서 또한 본원에 포함되는 미국 특허 5,750,692호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0372] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상(예를 들어, 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상)의 잠금 핵산(LNA)(본원에서 "잠금 뉴클레오티드"로도 언급됨)을 포함하도록 변형될 수 있다. 한 구현예에서, 잠금 핵산은 리보스 모이어티가, 예를 들어, 2' 및 4' 탄소를 연결하는 여분의 브릿지를 포함하는 변형된 리보스 모이어티를 갖는 뉴클레오티드이다. 이러한 구조는 3'-엔도 구조 형태에서 리보스를 효과적으로 "잠근다". siRNA로의 잠금 핵산의 첨가는 혈청에서의 siRNA 안정성을 증가시키고, 열 안정성을 증가시키고, 표적외 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

[0373] 잠금 핵산 뉴클레오티드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는

미국 특허 6,268,490호; 6,670,461호; 6,794,499호; 6,998,484호; 7,053,207호; 7,084,125호; 7,399,845호; 및 8,314,227호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적 LNA는 2',4'-C 메틸렌 바이사이클로 뉴클레오티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다(예를 들어, 벵겔 등(Wengel *et al.*)의 국제 PCT 출원 WO 00/66604호 및 WO 99/14226호 참조).

[0374] 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 하나 이상(예를 들어, 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상)의 G-클램프 뉴클레오티드를 포함한다. G-클램프 뉴클레오티드는 변형이 듀플렉스 내의 상보적 구아닌의 왓슨-크릭(Watson-Crick) 및 훅스틴(Hoogsteen) 면 둘 모두에 수소 결합하는 능력을 부여하는 변형된 시토신 유사체이며, 예를 들어, 문헌[Lin and Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8531-8532]을 참조한다. 올리고뉴클레오티드 내에서의 단일 G-클램프 유사체 치환은 상보적 올리고뉴클레오티드에 하이브리드화되는 경우 실질적으로 향상된 헬리칼 열 안정성 및 미스매치 식별을 발생시킬 수 있다. iRNA 분자 내의 상기 뉴클레오티드의 포함은 핵산 표적, 상보적 서열, 또는 주형 가닥에 대한 향상된 친화성 및 특이성을 발생시킬 수 있다.

[0375] RNA 분자의 말단에 대한 잠재적 안정화 변형은 N-(아세틸아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-유리딘-3"-포스페이트, 전환된 염기 dT(idT) 및 기타를 포함할 수 있다. 상기 변형의 개시는 PCT 공개 WO 2011/005861호에서 발견될 수 있다.

[0376] **iRNA 모티프**

[0377] 한 구현예에서, 센스 가닥 서열은 하기 화학식 (I)에 의해 표현될 수 있다:

[0378] [화학식 I]

[0379] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(XXX)_i\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}(ZZZ)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

[0380] 상기 식에서:

[0381] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0382] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이고;

[0383] 각각의 N_a는 독립적으로 0개 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하고;

[0384] 각각의 N_b는 독립적으로 0개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0385] 각각의 n_p 및 n_q는 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0386] 여기서, Nb 및 Y는 동일한 변형을 갖지 않고;

[0387] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속적 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모두 2'-F 변형된 뉴클레오티드이다.

[0388] 한 구현예에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0389] 한 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17개 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위 또는 절단 부위 부근에 존재할 수 있고(예를 들어, 위치 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에 존재할 수 있음), 카운트는 5'-말단으로부터 첫 번째 뉴클레오티드로부터 시작하거나, 임의로, 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 첫 번째 쌍을 이룬 뉴클레오티드로부터 시작한다.

[0390] 한 구현예에서, i는 1이고 j는 0이거나, i는 0이고 j는 1이거나, i 및 j 둘 모두는 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 식에 의해 표현될 수 있다:

[0391] [화학식 Ib]

[0392] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$;

[0393] [화학식 Ic]

[0394] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3'; 또는

[0395] [화학식 Id]

[0396] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'.

[0397] 센스 가닥이 화학식 (Ib)에 의해 표현되는 경우, N_b는 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0398] 센스 가닥이 화학식 (Ic)로 표현되는 경우, N_b는 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0399] 센스 가닥이 화학식 (Id)로 표현되는 경우, 각각의 N_b는 독립적으로 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0400] X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0401] 다른 구현예에서, i는 0이고 j는 0이고, 센스 가닥은 하기 화학식 (Ia)에 의해 표현될 수 있다:

[0402] [화학식 Ia]

[0403] 5' n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3'.

[0404] 센스 가닥이 화학식 (Ia)에 의해 표현되는 경우, 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.

[0405] 한 구현예에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 하기 화학식 (II)에 의해 표현될 수 있다:

[0406] [화학식 II]

[0407] 5' n_q'-N_a'-(Z'Z'Z')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')$_l$-N'$_a$-n_p' 3'

[0408] 상기 식에서:

[0409] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0410] p' 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이고;

[0411] 각각의 N_a'은 독립적으로 0개 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하고;

[0412] 각각의 N_b'은 독립적으로 0개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0413] 각각의 n_p' 및 n_q'은 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0414] 여기서, N_b' 및 Y'은 동일한 변형을 갖지 않고;

[0415] X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 3개의 연속적 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0416] 한 구현예에서, N_a' 및/또는 N_b'은 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0417] Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 예를 들어, RNAi 작용제가 17개 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 갖는 경우, Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있고, 카운트는 5'-말단으로부터 첫 번째 뉴클레오티드로부터 시작하거나; 임의로, 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 첫 번째 쌍을 이룬 뉴클레오티드로부터 시작한다. 바람직하게는, Y'Y'Y' 모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.

[0418] 한 구현예에서, Y'Y'Y' 모티프는 모두 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드이다.

[0419] 한 구현예에서, k는 1이고 l은 0이거나, k는 0이고 l은 1이거나, k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0420] 따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식들에 의해 표현될 수 있다:

[0421] [화학식 IIb]

[0422] 5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3';

[0423] [화학식 IIc]

[0424] 5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3'; 또는

[0425] [화학식 IId]

[0426] 5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p' 3'.

[0427] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)에 의해 표현되는 경우, N_b'는 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0428] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 표현되는 경우, N_b'은 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'은 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0429] 안티센스 가닥이 화학식 (IId)로 표현되는 경우, 각각의 N_b'은 독립적으로 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'은 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0430] 다른 구현예에서, k는 0이고 l은 0이고, 안티센스 가닥은 하기 화학식 (Ia)에 의해 표현될 수 있다:

[0431] [화학식 Ia]

[0432] 5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 3'.

[0433] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 표현되는 경우, 각각의 N_a'은 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0434] X', Y' 및 Z' 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0435] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오티드는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형된다. 특히, 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.

[0436] 한 구현예에서, RNAi 작용제의 센스 가닥은 듀플렉스 영역이 21 nt인 경우 가닥의 9, 10 및 11 위치에 존재하는 YYY 모티프를 함유할 수 있고, 카운트는 5'-말단으로부터 첫 번째 뉴클레오티드로부터 시작하거나, 임의로, 카

운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 첫 번째 쌍을 이룬 뉴클레오티드로부터 시작하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 윙(wing) 변형으로서 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 추가로 함유할 수 있고; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0437] 한 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 함유할 수 있고, 카운트는 5'-말단으로부터 첫 번째 뉴클레오티드로부터 시작하거나, 임의로, 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 첫 번째 쌍을 이룬 뉴클레오티드로부터 시작하고; Y는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 윙 변형으로서 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 추가로 함유할 수 있고; X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0438] 상기 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), 및 (Id) 중 어느 하나에 의해 표현되는 센스 가닥은 화학식 (IIa), (IIb), (IIc), 및 (IId) 중 어느 하나에 의해 표현되는 안티센스 가닥과 함께 각각 듀플렉스를 형성한다.

[0439] 따라서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오티드를 갖고, RNAi 듀플렉스는 하기 화학식 (III)에 의해 표현된다:

[0440] [화학식 III]

[0441] 센스: 5' n_p-N_a-$(XXX)_i$-N_b-YYY-N_b-$(ZZZ)_j$-N_a-n_q 3'

[0442] 안티센스: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'-n_q' 5'

[0443] 상기 식에서:

[0444] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0445] p, p', q, 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이고;

[0446] 각각의 N_a 및 N_a'은 독립적으로 0개 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하고;

[0447] 각각의 N_b 및 N_b'은 독립적으로 0개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고;

[0448] 여기서, 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 각각의 n_p', n_p, n_q' 및 n_q는 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;

[0449] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속적 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0450] 한 구현예에서, i는 0이고 j는 0이거나; i는 1이고 j는 0이거나; i는 0이고 j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고 l은 0이거나; k는 1이고 l은 0이거나; k는 0이고 l은 1이거나; k 및 l 둘 모두는 0이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0451] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적 조합은 하기 화학식들을 포함한다:

[0452] [화학식 IIIa]

[0453] 5' n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3'

[0454] 3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'n_q' 5'

[0455] [화학식 IIIb]

[0456] 5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'

[0457] 3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'n_q' 5'

[0458] [화학식 IIIc]

[0459] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3'

[0460] 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'n_q' 5'

[0461] [화학식 IIId]

[0462] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'

[0463] 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a-n_q' 5'

[0464] RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)에 의해 표현되는 경우, 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0465] RNAi 작용제가 화학식 (IIIb)에 의해 표현되는 경우, 각각의 N_b는 독립적으로 1개 내지 10개, 1개 내지 7개, 1개 내지 5개 또는 1개 내지 4개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0466] RNAi 작용제가 화학식 (IIIc)로 표현되는 경우, 각각의 N_b, N_b'은 독립적으로 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0467] RNAi 작용제가 화학식 (IIId)로 표현되는 경우, 각각의 N_b, N_b'는 독립적으로 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a, N_a'은 독립적으로 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a, N_a', N_b 및 N_b' 각각은 독립적으로 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0468] 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)에서 X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0469] RNAi 작용제가 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)에 의해 표현되는 경우, Y 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 Y' 뉴클레오티드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오티드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 염기쌍을 형성하거나; Y 뉴클레오티드 중 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 모두 염기쌍을 형성한다.

[0470] RNAi 작용제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIId)에 의해 표현되는 경우, Z 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 Z' 뉴클레오티드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오티드 중 적어도 2개는 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 염기쌍을 형성하거나; Z 뉴클레오티드 중 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 모두 염기쌍을 형성한다.

[0471] RNAi 작용제가 화학식 (IIIc) 또는 (IIId)로 표현되는 경우, X 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오티드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오티드 중 적어도 2개는 상응하는 X' 뉴클레오티드와 염기쌍을 형성하거나; X 뉴클레오티드 중 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오티드와 모두 염기쌍을 형성한다.

[0472] 한 구현예에서, Y 뉴클레오티드 상의 변형은 Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/하거나, Z 뉴클레오티드 상의 변형은 Z' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/하거나, X 뉴클레오티드 상의 변형은 X' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하다.

[0473] 한 구현예에서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)에 의해 표현되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 또 다른 구현예에서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)에 의해 표현되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오티드에 연결된다. 또 다른 구현예에서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)에 의해 표현되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이션된다. 또 다른 구현예에서, RNAi 작용제가 화학식 (IIId)에 의해 표현되는 경우, N_a 변형은

2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0 초과이고, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이션된다.

[0474] 한 구현예에서, RNAi 작용제가 화학식 (IIIa)에 의해 표현되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'은 0을 초과하고, 적어도 하나의 n_p'은 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오티드에 연결되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨쥬게이션된다.

[0475] 한 구현예에서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)에 의해 표현되는 적어도 2개의 듀플렉스를 함유하는 다합체이고, 상기 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단 가능하거나 절단 가능하지 않은 링커일 수 있다. 임의로, 다합체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나, 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0476] 한 구현예에서, RNAi 작용제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)에 의해 표현되는 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 듀플렉스를 함유하는 다합체이고, 상기 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단 가능하거나 절단 가능하지 않은 링커일 수 있다. 임의로, 다합체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나, 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0477] 한 구현예에서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)에 의해 표현되는 2개의 RNAi 작용제는 5' 말단, 및 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두에서 서로 연결되고, 이는 임의로 리간드에 컨쥬게이션된다. 작용제 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나, 작용제 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0478] iRNA 컨쥬게이트

[0479] 본원에 개시된 iRNA 작용제는 컨쥬게이트의 형태로 존재할 수 있다. 컨쥬게이트는 iRNA 분자 내의 임의의 적합한 위치, 예를 들어, 센스 또는 안티센스 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단에서 부착될 수 있다. 컨쥬게이트는 링커를 통해 임의로 부착된다.

[0480] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 iRNA 작용제는, 예를 들어, iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수에 영향을 미침(예를 들어, 향상시킴)으로써 기능성을 부여할 수 있는 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 컨쥬게이트에 화학적으로 연결된다. 이러한 모이어티는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티(Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), 콜산(Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), 티오에테르, 예를 들어, 베릴-S-트리틸티올(Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), 티오콜레스테롤(Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49-54), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), 팔미틸 모이어티(Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0481] 한 구현예에서, 리간드는 통합되는 iRNA 작용제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경시킨다. 일부 구현예에서, 리간드는, 예를 들어, 이러한 리간드가 부재하는 종에 비해 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대한 향상된 친화성을 제공한다. 통상적인 리간드는 듀플렉스화된 핵산 내의 듀플렉스 쌍 형성에 참여하지 않을 것이다.

[0482] 리간드는 자연 발생 물질, 예를 들어, 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들어, 덱스트란, 풀루란(pullulan), 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린 또

는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예를 들어, 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티드모방체(peptidomimetic) 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차염, 또는 α 헬리칼 펩티드를 포함한다.

[0483] 리간드는 또한 표적화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화 작용제, 예를 들어, 신장 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 항체를 포함할 수 있다. 표적화 기는 갑상샘자극호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 당화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

[0484] 일부 구현예에서, 리간드는 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체를 포함하는 GalNAc 리간드이다. GalNAc 리간드의 추가 설명은 탄수화물 컨쥬게이트를 제목으로 하는 섹션에 제공된다.

[0485] 리간드의 다른 예는 염료, 중격제(예를 들어, 아크리딘), 가교제(예를 들어, 소랄렌(psoralene), 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린(texaphyrin), 사피린(Sapphyrin)), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예를 들어, 페나진(phenazine), 디하이드로페나진(dihydrophenazine)), 인공 엔도뉴클레아제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 컨쥬게이트(예를 들어, 안테나페디아(antennapedia) 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지된 마커, 효소, 합텐(예를 들어, 비오틴), 운반/흡수 촉진제(예를 들어, 아스피린, 비타민 E, 폴산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들어, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0486] 리간드는 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펩티드, 예를 들어, 공동-리간드에 대한 특이적 친화성을 갖는 분자, 또는 항체, 예를 들어, 암세포, 내피 세포, 또는 골세포와 같은 특이적 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한 비-펩티드 종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 또는 다가 푸코스를 포함할 수 있다. 리간드는, 예를 들어, 지질다당류, p38 MAP 키나제의 활성제, 또는 NF-κB의 활성제일 수 있다.

[0487] 리간드는 물질, 예를 들어, 세포의 세포골격을 붕괴시키거나, 예를 들어, 세포의 미세관, 미세섬유, 및/또는 중간세사를 붕괴시킴으로써 세포로의 iRNA 작용제의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁손(taxon), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 사이토카라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 자플라키놀리드(japlakinolide), 라트루쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스윈홀리드 A(swinholide A), 인다노신(indanocine), 또는 미오서빈(myoservin)일 수 있다.

[0488] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA에 부착된 리간드는 약동학 조정자(PK 조정자)로 작용한다. PK 조정자는 리포파일(lipophile), 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합 작용제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적 PK 조정자는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세라이드, 디아실글리세라이드, 인지질, 스핑고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 공지되어 있고, 이에 따라 짧은 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 백본 내에 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 약 5개의 염기, 10개의 염기, 15개의 염기 또는 20개의 염기의 올리고뉴클레오티드가 또한 리간드(예를 들어, PK 조절 리간드)로서 본 발명에 적용 가능하다. 또한, 혈청 성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 앱타머가 또한 본원에 기재된 구현예에서 PK 조절 리간드로 사용하기에 적합하다.

[0489] 본 발명의 리간드-컨쥬게이션된 올리고뉴클레오티드는 펜던트(pendant) 반응성 작용기, 예를 들어, 올리고뉴클

레오티드로의 연결 분자의 부착으로부터 유래된 펜던트 반응성 작용기(하기 기재됨)를 갖는 올리고뉴클레오티드의 사용에 의해 합성될 수 있다. 이러한 반응성 올리고뉴클레오티드는 상업적으로 이용 가능한 리간드, 다양한 보호기 중 임의의 보호기를 갖는 합성되는 리간드, 또는 부착된 연결 모이어티를 갖는 리간드와 직접 반응될 수 있다.

[0490] 본 발명의 컨쥬게이트에서 사용되는 올리고뉴클레오티드는 고체상 합성의 널리 공지된 기술을 통해 통상적 및 일상적으로 제조될 수 있다. 상기 합성을 위한 장비는, 예를 들어, Applied Biosystems(Foster City, Calif.)를 포함하는 여러 시판업체에 의해 시판된다. 당분야에 공지된 상기 합성을 위한 임의의 다른 수단이 추가로 또는 대안적으로 이용될 수 있다. 다른 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 포스포로티오에이트 및 알킬화된 유도체를 제조하기 위한 유사한 기술을 사용하는 것이 또한 공지되어 있다.

[0491] 본 발명의 서열-특이적 연결 뉴클레오시드를 갖는 리간드-컨쥬게이션된 올리고뉴클레오티드 및 리간드-분자에서, 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 전구체, 또는 연결 모이어티를 이미 갖는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 컨쥬게이트 전구체, 리간드 분자를 이미 갖는 리간드-뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드-컨쥬게이트 전구체, 또는 비-뉴클레오시드 리간드-함유 빌딩 블록을 이용하여 적합한 DNA 합성기 상에서 어셈블리될 수 있다.

[0492] 연결 모이어티를 이미 갖는 뉴클레오티드-컨쥬게이트 전구체를 이용하는 경우, 서열-특이적인 연결된 뉴클레오시드의 합성이 통상적으로 완료되며, 이후 리간드 분자가 연결 모이어티와 반응되어 리간드-컨쥬게이션된 올리고뉴클레오티드를 형성한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 연결된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 합성에서 상업적으로 이용 가능하고 일상적으로 사용되는 표준 포스포라미다이트 및 비-표준 포스포라미다이트에 더하여 리간드-뉴클레오시드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포라미다이트를 이용하여 자동화된 합성기에 의해 합성된다.

[0493] 지질 컨쥬게이트

[0494] 한 구현예에서, 리간드는 지질 또는 지질-기반 분자이다. 이러한 지질 또는 지질-기반 분자는 통상적으로 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합할 수 있다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, 예를 들어, 신체의 비-신장 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 분포를 가능케 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 포함하는 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 다른 분자가 리간드로 사용될 수 있다. 예를 들어, 네프록신 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질-기반 리간드는, (a) 컨쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고/시키거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 전달을 증가시키고/시키거나, (c) 혈청 단백질, 예를 들어, HSA로의 결합을 조절하기 위해 사용될 수 있다.

[0495] 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 결합을 조정, 예를 들어, 제어(예를 들어, 억제)하기 위해 지질 기반 리간드가 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA에 더욱 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기반 리간드는 신장으로 표적화될 가능성이 적을 것이고, 이에 따라 신체로부터 제거될 가능성이 적을 것이다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기반 리간드가 신장으로 컨쥬게이트를 표적화시키는데 사용될 수 있다.

[0496] 한 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 결합한다. 예를 들어, 리간드는 비-신장 조직으로의 컨쥬게이트의 분포가 향상되도록 하기에 충분한 친화성으로 HSA에 결합할 수 있다. 그러나, 친화성은 통상적으로 HSA-리간드 결합이 역전될 수 없을 정도로 강하지는 않다.

[0497] 또 다른 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않아, 신장으로의 컨쥬게이트의 분포가 향상된다. 신장 세포로 표적화시키는 다른 모이어티가 또한 지질 기반 리간드 대신에 또는 지질 기반 리간드에 더하여 사용될 수 있다.

[0498] 또 다른 양태에서, 리간드는 표적 세포, 예를 들어, 증식 세포에 의해 흡수되는 모이어티, 예를 들어, 비타민이다. 이들은, 예를 들어, 악성 또는 비-악성 유형, 예를 들어, 암세포의 원치않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애를 치료하는데 특히 유용하다. 예시적 비타민은 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 포함되는 다른 예시적 비타민은 B 비타민, 예를 들어, 폴산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 암세포에 의해 흡수되는 다른 비타민 또는 영양소이다. HSA 및 저밀도 지질단백질(LDL)이 또한 포함된다.

[0499] 세포 침투 작용제

[0500] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-침투 작용제, 예를 들어, 헬리칼 세포-침투 작용제이다. 한 구현예에서, 작용제는 양친매성이다. 예시적 작용제는 펩티드, 예를 들어, tat 또는 안테노페디아(antennopedia)이다. 작용제가

펩티드인 경우, 이는 변형될 수 있고, 이는 펩티딜모방체(peptidylmimetic), 인버토머(invertomer), 비-펩티드 또는 슈도-펩티드 연결, 및 D-아미노산의 사용을 포함한다. 헬리칼 작용제는 통상적으로 α-헬리칼 작용제이고, 친지질성 및 소유성(lipophobic) 상을 가질 수 있다.

[0501] 리간드는 펩티드 또는 펩티드모방체(peptidomimetic)일 수 있다. 펩티드모방체(올리고펩티드모방체로도 본원에 언급됨)는 자연 펩티드와 유사한 규정된 3차원 구조로 폴딩될 수 있는 분자이다. iRNA 작용제로의 펩티드 또는 펩티드모방체의 부착은, 예를 들어, 세포 인지 및 흡수를 향상시킴으로써 iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티드모방체 모이어티는 약 5개 내지 50개의 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0502] 펩티드 또는 펩티드모방체는, 예를 들어, 세포 침투 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드, 또는 소수성 펩티드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속성 펩티드 또는 가교된 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안에서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전위 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO:3367)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 함유하는 RFGF 유사체(예를 들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP(SEQ ID NO:3368))가 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 통과하는 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 가질 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO:3369)) 및 드로소필라 안테나페디아(*Drosophila Antennapedia*) 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO:3370))로부터의 서열이 전달 펩티드로 작용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 펩티드 또는 펩티드모방체는 파지-디스플레이 라이브러리로부터 확인된 펩티드, 또는 한 비드 당 한 화합물(one-bead-one-compound, OBOC) 조합 라이브러리와 같이 DNA의 무작위 서열에 의해 인코딩될 수 있다(Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991). 통상적으로, 통합된 단량체 단위를 통해 dsRNA 작용제에 구속된 펩티드 또는 펩티드모방체는 세포 표적화 펩티드, 예를 들어, 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드, 또는 RGD 모방체이다. 펩티드 모이어티는 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산의 길이 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는 안정성을 증가시키거나 입체형태 특성을 유도하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기 기재되는 구조적 변형 중 임의의 변형이 이용될 수 있다.

[0503] 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 RGD 펩티드는 선형 또는 고리형일 수 있고, 특정 조직(들)으로의 표적화를 촉진하기 위해 변형, 예를 들어, 당화 또는 메틸화될 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티드모방체는 D-아미노산, 뿐만 아니라 합성 RGD 모방체를 포함할 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티를 사용할 수 있다. 상기 리간드의 바람직한 컨쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적으로 한다.

[0504] RGD 펩티드 모이어티는 특정 세포 유형, 예를 들어, 종양 세포, 예를 들어, 내피 종양 세포 또는 유방암 종양 세포를 표적화하는데 사용될 수 있다(Zitzmann *et al.*, Cancer Res., 62:5139-43, 2002). RGD 펩티드는 폐, 신장, 비장, 또는 간을 포함하는 다양한 다른 조직의 종양으로 dsRNA 작용제를 표적화시키는 것을 촉진할 수 있다(Aoki *et al.*, Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). 통상적으로, RGD 펩티드는 신장으로의 iRNA 작용제의 표적화를 촉진할 것이다. RGD 펩티드는 선형 또는 고리형일 수 있고, 특정 조직으로의 표적화를 촉진하기 위해 변형, 예를 들어, 당화 또는 메틸화될 수 있다. 예를 들어, 당화 RGD 펩티드는 $\alpha_v\beta_3$를 발현하는 종양 세포로 iRNA 작용제를 전달할 수 있다(Haubner *et al.*, Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001).

[0505] "세포 침투 펩티드"는 세포, 예를 들어, 미생물 세포, 예를 들어, 박테리아 또는 진균 세포, 또는 포유동물 세포, 예를 들어, 인간 세포를 침투할 수 있다. 미생물 세포-침투 펩티드는, 예를 들어, α-헬리칼 선형 펩티드(예를 들어, LL-37 또는 세로핀 P1(Ceropin P1)), 이황화결합-함유 펩티드(예를 들어, α-디펜신(α-defensin), β-디펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 단지 1개 또는 2개의 우세 아미노산을 함유하는 펩티드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 침투 펩티드는 또한 핵 위치 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 침투 펩티드는 HIV-1 gp41 및 SV40 큰 T 항원의 NLS의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래되는 MPG와 같은 양분된 양친매성 펩티드일 수 있다(Simeoni *et al.*, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0506] 탄수화물 컨쥬게이트

[0507] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 추가로 포함한다. 탄수화물 컨쥬게이션된 iRNA는 본원에 기재된 바와 같이 생체내 치료적 용도에 적합한 핵산뿐만 아니라 조성물의 생체내 전달에 유리하다. 본원에서 사용되는 "탄수화물"은 적어도 6개의 탄소 원자(선형이거나, 분지형이거나, 고리형일 수 있음)와 함께 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자를 갖는 하나 이상의 단당류 단위로

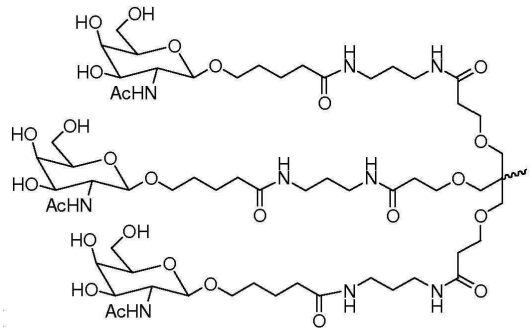
그 자체로 구성된 탄수화물인 화합물, 또는 적어도 6개의 탄소 원자(선형이거나, 분지형이거나, 고리형일 수 있음)와 함께 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자를 각각 갖는 하나 이상의 단당류 단위로 구성된 탄수화물 모이어티를 일부로서 갖는 화합물을 나타낸다. 대표적 탄수화물은 당(단당류, 이당류, 삼당류 및 약 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 또는 9개의 단당류 단위를 함유하는 올리고당류), 및 다당류, 예를 들어, 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 다당류 검을 포함한다. 특정 단당류는 C5 및 그 초과(예를 들어, C5, C6, C7, 또는 C8)의 당을 포함하고; 이당류 및 삼당류는 2개 또는 3개의 단당류 단위(예를 들어, C5, C6, C7, 또는 C8)를 갖는 당을 포함한다.

[0508] 한 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류를 포함한다. 한 구현예에서, 단당류는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다. GalNAc 컨쥬게이트는, 예를 들어, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 8,106,022호에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는 특정 세포로 iRNA를 표적화하는 리간드로 작용한다. 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는, 예를 들어, 간 세포(예를 들어, 간세포)의 아시알로당단백질(asialoglycoprotein) 수용체에 대한 리간드로 작용함으로써 간 세포로 iRNA를 표적화한다.

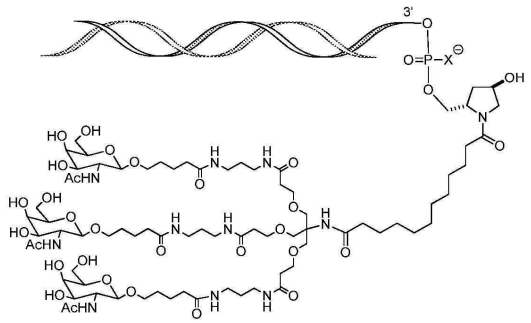
[0509] 일부 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트는 하나 이상의 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc 유도체는 링커, 예를 들어, 2가 또는 3가의 분지된 링커를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이션된다. 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는 링커, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 링커를 통해 iRNA 작용제(예를 들어, 센스 가닥의 3' 말단)에 컨쥬게이션된다.

[0510] 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는 하기와 같다:

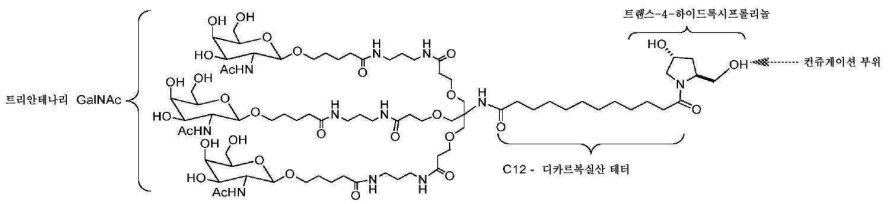
[0511] [화학식 II]

[0512] 

[0513] 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 X가 O 또는 S인 하기 개략도에 제시된 바와 같은 링커를 통해 탄수화물 컨쥬게이트에 부착된다:

[0514] 

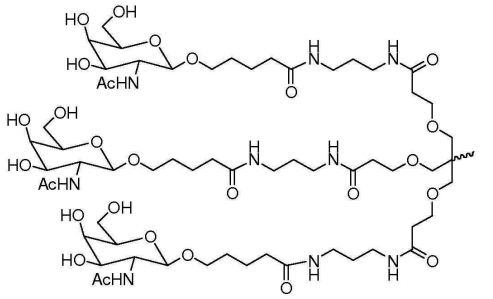
[0515] 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 표 1에 정의되고 하기 제시되는 바와 같이 L96에 컨쥬게이션된다:

[0516] 

[0517] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 구성된 군으로부

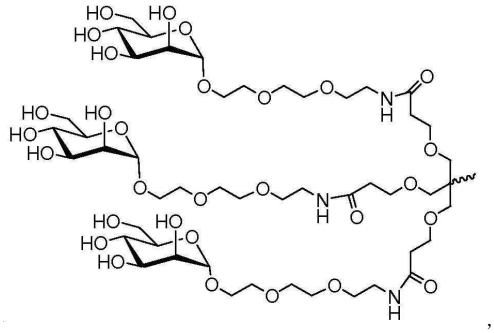
터 선택된다:

[0518] [화학식 II]

[0519] 

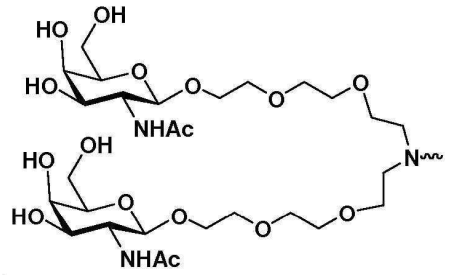
,

[0520] [화학식 III]

[0521] 

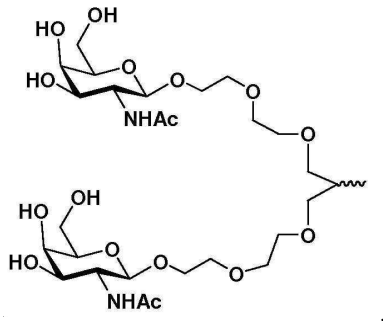
,

[0522] [화학식 IV]

[0523] 

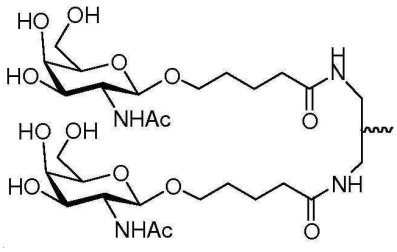
,

[0524] [화학식 V]

[0525] 

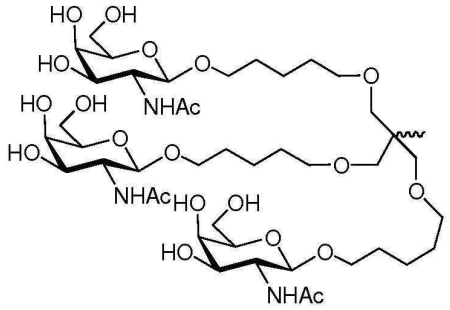
,

[0526] [화학식 VI]

[0527] 

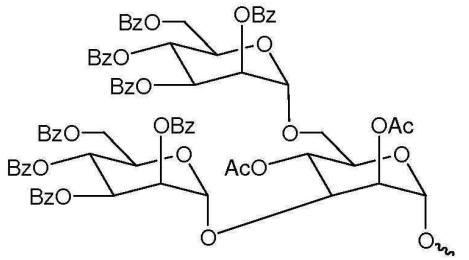
,

[0528] [화학식 VII]



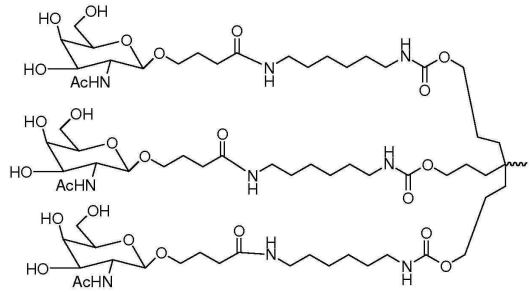
[0529] ,

[0530] [화학식 VIII]



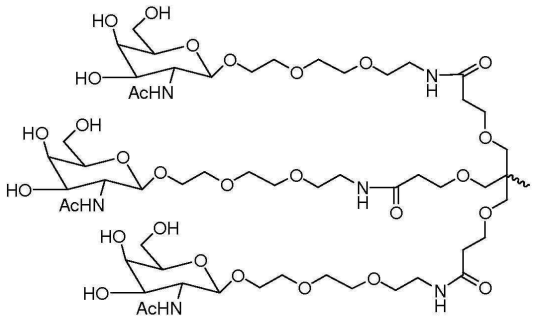
[0531] ,

[0532] [화학식 IX]



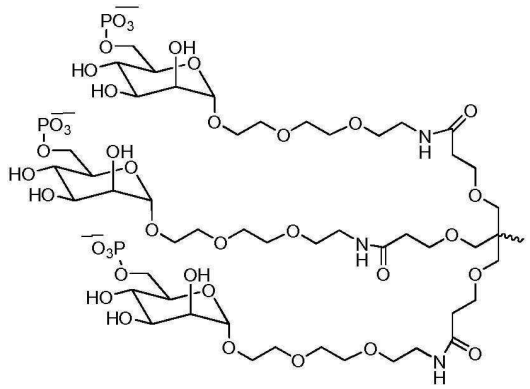
[0533] ,

[0534] [화학식 X]

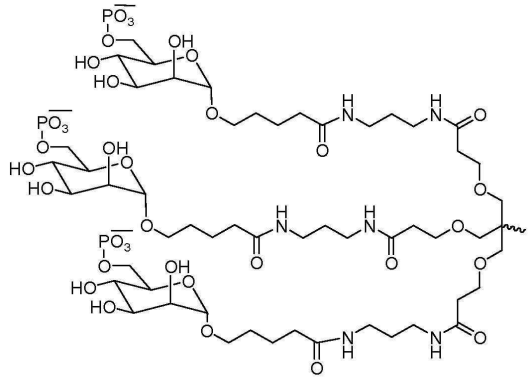


[0535] ,

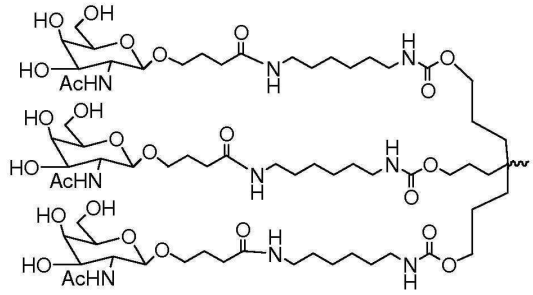
[0536] [화학식 XI]

[0537]  ,

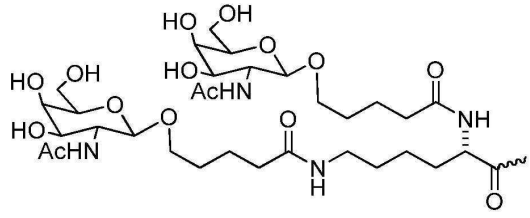
[0538] [화학식 XII]

[0539]  ,

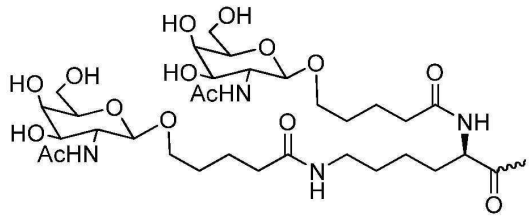
[0540] [화학식 XIII]

[0541]  ,

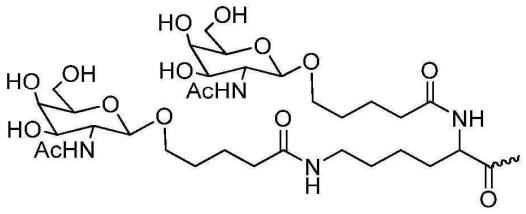
[0542] [화학식 XIV]

[0543]  ,

[0544] [화학식 XV]

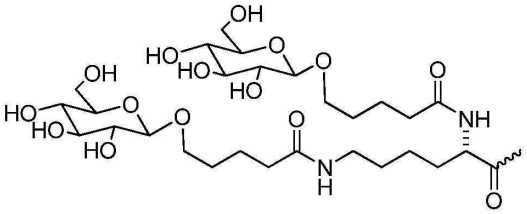
[0545]  ,

[0546] [화학식 XVI]



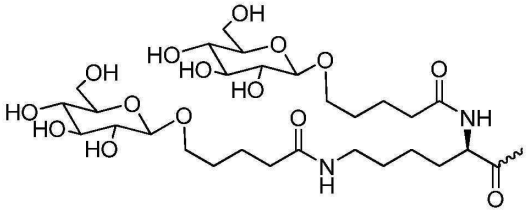
[0547] ,

[0548] [화학식 XVII]



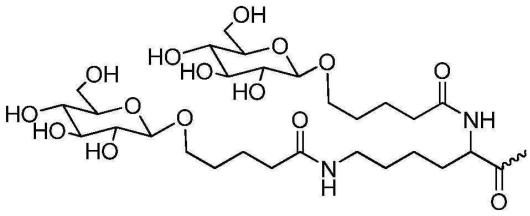
[0549] ,

[0550] [화학식 XVIII]



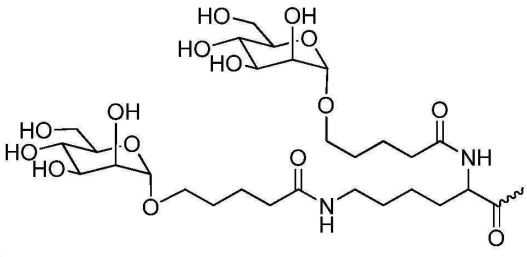
[0551] ,

[0552] [화학식 XIX]



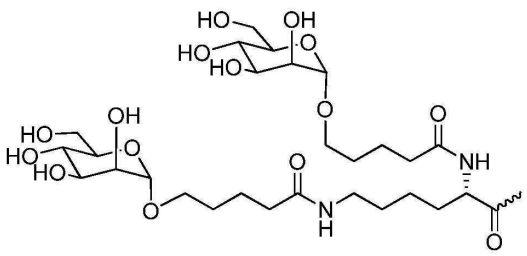
[0553] ,

[0554] [화학식 XX]



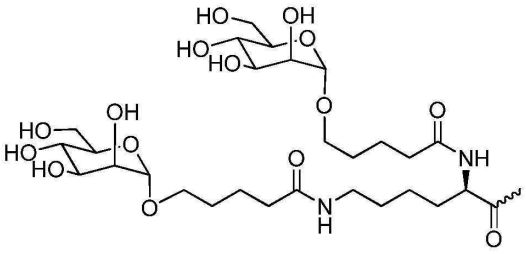
[0555] ,

[0556] [화학식 XXI]



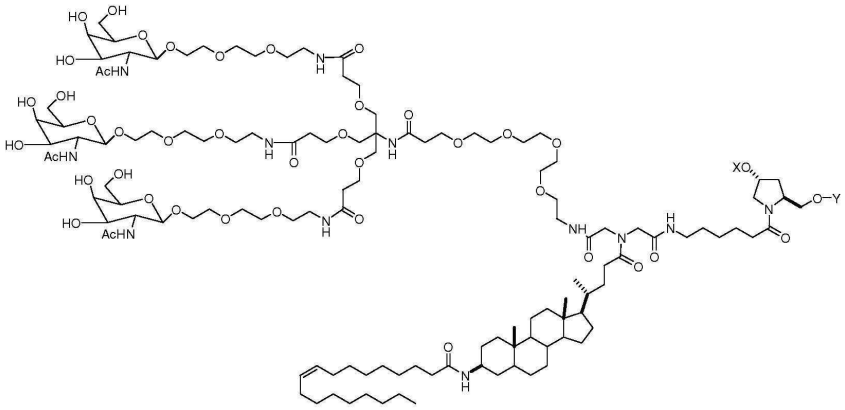
[0557] ,

[0558] [화학식 XXII]



[0559] .

[0560] 본원에 기재된 구현예에서 사용하기 위한 또 다른 대표적 탄수화물 컨쥬게이트는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



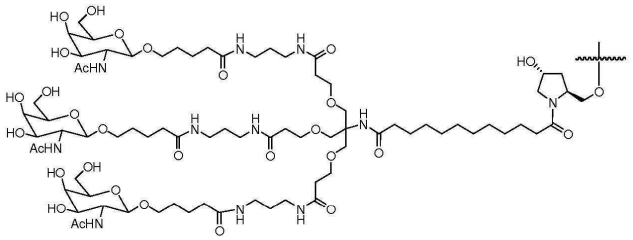
[0561]

[0562] (화학식 XXIII), X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 나머지는 수소이다.

[0563] 일부 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가 리간드, 비제한적인 예로, PK 조정자 및/또는 세포 침투 펩티드를 추가로 포함한다.

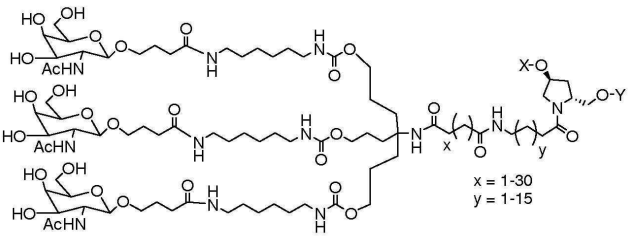
[0564] 한 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이션된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커를 갖는 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비제한적인 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[0565] [화학식 XXIV]



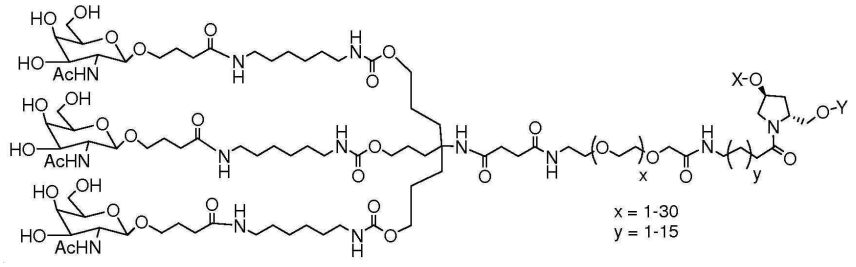
[0566] ,

[0567] [화학식 XXV]



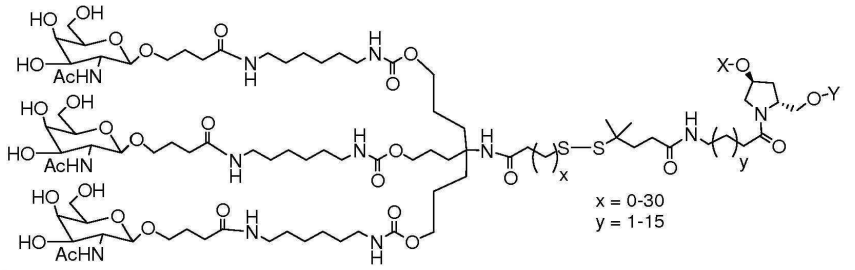
[0568] ,

[0569] [화학식 XXVI]

[0570] 

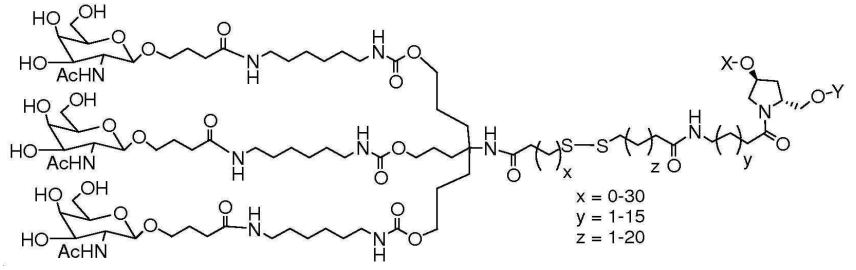
,

[0571] [화학식 XXVII]

[0572] 

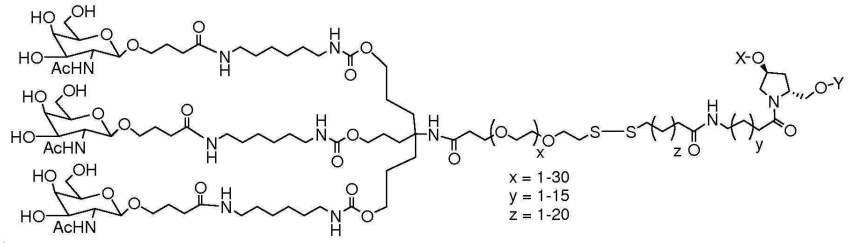
,

[0573] [화학식 XXVIII]

[0574] 

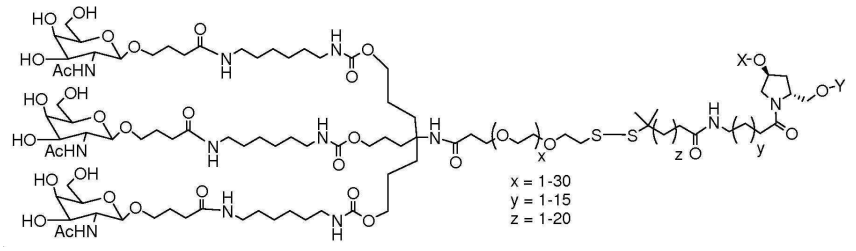
,

[0575] [화학식 XXIX]

[0576] 

, 및

[0577] [화학식 XXX]

[0578] 

,

[0579] X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 나머지는 수소이다.

[0580] 링커

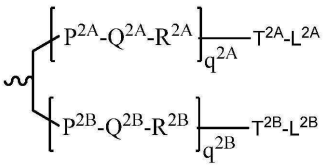
[0581] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 컨쥬게이트 또는 리간드는 절단 가능하거나 절단 가능하지 않을 수 있는 다양한 링커를 이용하여 iRNA 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다.

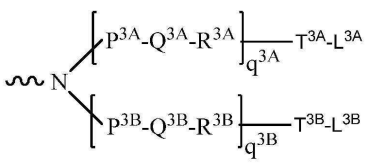
[0582] 용어 "링커" 또는 "연결기"는 화합물의 2개의 부분을 연결시키고, 예를 들어, 화합물의 2개의 부분을 공유적으

로 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 직접 결합 또는 원자, 예를 들어, 산소 또는 황, 단위, 예를 들어, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH 또는 원자의 사슬, 비제한적인 예로, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알키닐헤테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴을 포함하며, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭에 의해 중단되거나 종료될 수 있고; 여기서 R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 한 구현예에서, 링커는 약 1개 내지 24개의 원자, 2개 내지 24개, 3개 내지 24개, 4개 내지 24개, 5개 내지 24개, 6개 내지 24개, 6개 내지 18개, 7개 내지 18개, 8개 내지 18개의 원자, 7개 내지 17개, 8개 내지 17개, 6개 내지 16개, 7개 내지 16개, 또는 8개 내지 16개의 원자이다.

[0583] 한 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 하기 화학식 (XXXI) 내지 (XXXIV) 중 어느 하나에 제시된 구조의 군으로부터 선택된 2가 또는 3가의 분지된 링커에 컨쥬게이션된다:

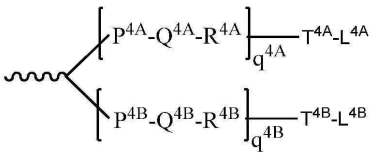
[0584] [화학식 XXXI] [화학식 XXXII]

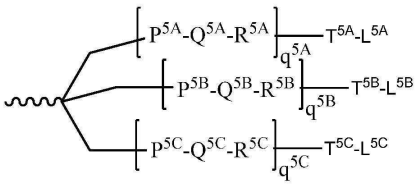




[0585] ,

[0586] [화학식 XXXIII] [화학식 XXXIV]





[0587] ,

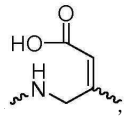
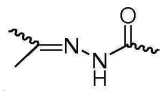
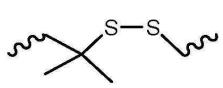
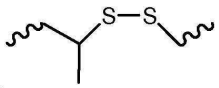
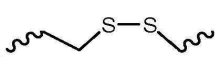
[0588] 상기 식에서:

[0589] q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 각각의 경우에 대해 독립적으로 0 내지 20을 나타내고, 여기서 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0590] P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}는 각각의 경우에 대해 각각 독립적으로 부재하거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이고;

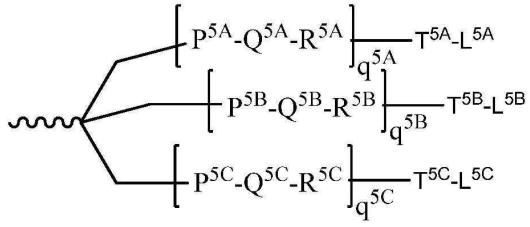
[0591] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 각각의 경우에 대해 독립적으로 부재하거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R"), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 종료될 수 있고;

[0592] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 각각의 경우에 대해 각각 독립적으로 부재하거나, NH, O, S, CH_2,

C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O,  ;  ,  ,  ,  또는 헤테로사이클릴이고;

[0593] L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 리간드, 즉, 각각의 경우에 대해 각각 독립적으로 단당류(예를 들어, GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류, 또는 다당류를 나타내고; R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 하기 화학식 (XXXV)의 것과 같은 3가 컨쥬게이팅 GalNAc 유도체가 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제와 함께 사용하기에 특히 유용하다:

[0594] [화학식 XXXV]



[0595]

[0596] 상기 식에서, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 단당류, 예를 들어, GalNAc 유도체를 나타낸다.

[0597] GalNAc 유도체를 컨쥬게이팅시키는 적합한 2가 및 3가의 분지된 링커기의 예는 화학식 II, VII, XI, X, 및 XIII로 상기 언급된 구조를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0598] 절단 가능 연결기는 세포 외부에서 충분히 안정적이나, 표적 세포로의 진입시 절단되어 링커가 함께 고정시킨 2개의 부분을 방출시키는 것이다. 한 바람직한 구현예에서, 분해성 연결기는 대상체의 혈액 내, 또는 두 번째 참조 조건(예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음)하에서보다 표적 세포 내 또는 첫 번째 참조 조건(예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음)하에서 적어도 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 이상, 또는 적어도 약 100배 더 신속히 절단된다.

[0599] 분해성 연결기는 절단 작용제, 예를 들어, pH, 산화환원 전위 또는 분해성 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 분해 작용제는 혈청 또는 혈액 내에서보다 세포 내부에서 더욱 우세하거나, 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 이러한 분해성 작용제의 예는 환원에 의해 산화환원 분해성 연결기를 분해시킬 수 있는, 세포내에 존재하는, 예를 들어, 머캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 포함하는, 특정 기질에 대해 선택되거나 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원 작용제; 에스테라제; 산성 환경을 발생시킬 수 있는 엔도솜 또는 작용제, 예를 들어, 5 이하의 pH를 발생시키는 엔도솜 또는 작용제; 일반적인 산으로 작용함으로써 산 분해성 연결기를 가수분해시키거나 분해시킬 수 있는 효소인 펩티다제(기질 특이적일 수 있음), 및 포스파타제를 포함한다.

[0600] 분해성 연결기, 예를 들어, 이황화결합은 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 한편, 평균 세포내 pH는 약 7.1 내지 7.3의 범위로 약간 낮다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위의 더욱 산성인 pH를 갖고, 리소솜은 약 5.0으로 더욱 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단됨으로써, 세포 내부의 리간드로부터, 또는 세포의 요망되는 구획으로 양이온성 지질을 방출시키는 분해성 연결기를 가질 것이다.

[0601] 링커는 특정 효소에 의해 절단 가능한 분해성 연결기를 포함할 수 있다. 링커로 통합된 분해성 연결기의 유형은 표적화되는 세포에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 간 표적화 리간드는 에스테르기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포에는 에스테라제가 풍부하고, 이에 따라, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형보다 간 세포에서 더욱 효과적으로 절단될 것이다. 다른 에스테라제가 풍부한 세포-유형은 폐, 신장 피질, 및 고환의 세포를 포함한다.

[0602] 펩티드 결합을 함유하는 링커는 펩티다제가 풍부한 표적화 세포 유형, 예를 들어, 간 세포 및 윤활막세포를 표

적화하는 경우에 사용될 수 있다.

[0603] 일반적으로, 분해성 후보 연결기의 적합도는 후보 연결기를 절단시키는 분해 작용제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 혈액 내에서 또는 다른 비-표적 조직과 접촉시 절단에 저항하는 능력에 대해 분해성 후보 연결기를 시험하는 것이 또한 요망될 것이다. 따라서, 첫 번째 조건과 두 번째 조건 사이의 절단에 대한 상대 감수성을 결정할 수 있으며, 상기 첫 번째 조건은 표적 세포 내에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 두 번째 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, 예를 들어, 혈액 또는 혈청에서의 절단을 나타내도록 선택된다. 평가는 세포 비함유 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 세포 비함유 또는 배양물 조건에서 최초 평가를 수행하고, 전체 동물에서 추가 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에 비해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 약 100배 더 신속히 절단된다.

[0604] 분해성 산화환원 연결기

[0605] 한 구현예에서, 분해성 연결기는 환원 또는 산화 시에 절단되는 산화환원 분해성 연결기이다. 환원적 분해성 연결기의 예는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 분해성 후보 연결기가 적합한 "환원적 분해성 연결기"이거나, 예를 들어, 특정 iRNA 모이어티 또는 특정 표적화 작용제와 함께 사용하기에 적합한지 결정하기 위해, 본원에 기재된 방법을 참고할 수 있다. 예를 들어, 후보자는 세포, 예를 들어, 표적 세포에서 관찰되는 절단 속도를 모방하는 당분야에 공지된 시약을 이용하여 디티오트레이톨(DTT), 또는 다른 환원제와의 인큐베이션에 의해 평가될 수 있다. 후보자는 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택되는 조건하에서 평가될 수 있다. 하나에서, 후보 화합물은 혈액 내에서 많아야 10%까지 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에 비해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에서 적어도 약 2배, 4배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 약 100배 더 신속히 절단된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 매질을 모방하도록 선택된 조건하에서 표준 효소 동역학 검정을 이용하여 결정될 수 있고, 세포외 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

[0606] 포스페이트-기반 분해성 연결기

[0607] 또 다른 구현예에서, 분해성 링커는 포스페이트-기반 분해성 연결기를 포함한다. 포스페이트-기반 분해성 연결기는 포스페이트기를 분해시키거나 가수분해하는 작용제에 의해 절단된다. 세포 내의 포스페이트기를 절단하는 작용제의 예는 세포 내의 포스파타제와 같은 효소이다. 포스페이트-기반 연결기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보는 상기 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0608] 산 분해성 연결기

[0609] 또 다른 구현예에서, 분해성 링커는 산 분해성 연결기를 포함한다. 산 분해성 연결기는 산성 조건하에서 분해되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 분해성 연결기는 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0 이하)의 pH를 갖는 산성 환경 내, 또는 일반적인 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단된다. 세포에서, 특정한 낮은 pH의 소기관, 예를 들어, 엔도솜 및 리소솜이 산 분해성 연결기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 분해성 연결기의 예는 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 산 분해성 기는 일반식 -C=NN-, C(O)O, 또는 -OC(O)를 가질 수 있다. 바람직한 구현예는 에스테르의 산소에 부착된 탄소(알콕시기)가 아릴기, 치환된 아릴기, 또는 3차 알킬기, 예를 들어, 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보는 상기 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0610] 에스테르-기반 분해성 연결기

[0611] 또 다른 구현예에서, 분해성 링커는 에스테르-기반 분해성 연결기를 포함한다. 에스테르-기반 분해성 연결기는 세포 내의 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반 분해성 연결기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기의 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에스테르 분해성 연결기는 일반식 -C(O)O-, 또는 -OC(O)-를 갖는다. 이들 후보는 상기 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0612] 펩티드-기반 분해성 연결기

[0613] 또 다른 구현예에서, 분해성 링커는 펩티드-기반 분해성 연결기를 포함한다. 펩티드-기반 분해성 연결기는 세포 내의 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드-기반 분해성 연결기는 올리고펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트립펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성시키는 아미노산 사이에 형성된 펩티드 결합이다. 펩티드-기반 분해성 기는 아미드기(-C(O)NH-)를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에서 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 펩티드 및 단백질을 생성시키기 위해 아미노산 사이에 형성되는 특정 유형의 아미드 결합이다. 펩티드 기반 분해성 기는 일반적으로 펩티드 및 단백질을 생성시키는 아미노산 사이에 형성된 펩티드 결합(즉, 아미드 결합)으로 제한되며, 전체 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 펩티드-기반 분해성 연결기는 RA 및 RB가 2개의 인접한 아미노산의 R기인 일반식 -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-을 갖는다. 이들 후보는 상기 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0614] RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 미국 특허 4,828,979호; 4,948,882호; 5,218,105호; 5,525,465호; 5,541,313호; 5,545,730호; 5,552,538호; 5,578,717호; 5,580,731호; 5,591,584호; 5,109,124호; 5,118,802호; 5,138,045호; 5,414,077호; 5,486,603호; 5,512,439호; 5,578,718호; 5,608,046호; 4,587,044호; 4,605,735호; 4,667,025호; 4,762,779호; 4,789,737호; 4,824,941호; 4,835,263호; 4,876,335호; 4,904,582호; 4,958,013호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,245,022호; 5,254,469호; 5,258,506호; 5,262,536호; 5,272,250호; 5,292,873호; 5,317,098호; 5,371,241호; 5,391,723호; 5,416,203호; 5,451,463호; 5,510,475호; 5,512,667호; 5,514,785호; 5,565,552호; 5,567,810호; 5,574,142호; 5,585,481호; 5,587,371호; 5,595,726호; 5,597,696호; 5,599,923호; 5,599,928호 및 5,688,941호; 6,294,664호; 6,320,017호; 6,576,752호; 6,783,931호; 6,900,297호; 7,037,646호; 8,106,022호를 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 상기 특허 각각의 전체내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0615] 제공된 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없고, 사실, 상기 언급된 변형 중 하나보다 많은 변형이 단일 화합물 내 또는 심지어 iRNA 내의 단일한 뉴클레오시드에 통합될 수 있다. 본 발명은 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물을 포함한다.

[0616] 본 발명의 문맥에서 "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는 적어도 하나의 단량체 단위 즉, dsRNA 화합물의 경우에서의 뉴클레오티드로 각각 구성된 2개 이상의 화학적으로 별개의 영역을 함유하는 iRNA 화합물, 예를 들어, dsRNA이다. 이들 iRNA는 통상적으로, 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 내성, 증가된 세포 흡수, 및/또는 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화성을 iRNA에 부여하도록 RNA가 변형된 적어도 하나의 영역을 함유한다. iRNA의 추가 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 하이브리드를 절단시킬 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예를 들어, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단시키는 세포 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화는 RNA 표적의 절단을 발생시키고, 이에 의해 유전자 발현의 iRNA 억제의 효능을 크게 향상시킨다. 결과로서, 동일 표적 영역에 하이브리드화되는 포스포로티오에이트 데옥시 dsRNA에 비해 키메라 dsRNA가 사용되는 경우 보다 짧은 iRNA를 이용하여 동등한 결과가 종종 획득될 수 있다. RNA 표적의 절단은 통상적으로 겔 전기영동 및, 필요시, 당분야에 공지된 관련된 핵산 하이브리드화 기술에 의해 검출될 수 있다.

[0617] 특정 예에서, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해 다수의 비-리간드 분자가 iRNA에 컨쥬게이션되었고, 상기 컨쥬게이션을 수행하기 위한 절차는 과학 문헌에서 이용 가능하다. 상기 비-리간드 모이어티는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤(Kubo, T. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), 콜산(Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), 티오에테르, 예를 들어, 헥실-S-트리틸티오(Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), 티오콜레스테롤(Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, FEBS Lett, 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), 팔미틸 모이어티(Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)를 포함하였다. 상기 RNA 컨쥬게이트의 제조를

교시하는 대표적 미국 특허가 상기에 나열되어 있다. 통상적 컨쥬게이션 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에 아미노 링커를 갖는 RNA의 합성을 포함한다. 이후, 아미노기는 적절한 커플링 또는 활성화 시약을 이용하여 컨쥬게이션되는 분자와 반응된다. 컨쥬게이션 반응은 용액 상에서 고체 지지체에 여전히 고정된 RNA와 함께 수행될 수 있거나, RNA의 절단 후에 수행될 수 있다. HPLC에 의한 RNA 컨쥬게이트의 정제는 통상적으로 순수한 컨쥬게이트를 발생시킨다.

[0618] iRNA의 전달

[0619] iRNA의 전달을 필요로 하는 대상체로의 iRNA의 전달은 다수의 다양한 방식으로 달성될 수 있다. iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 생체내 전달이 직접 수행될 수 있다. 대안적으로, iRNA를 인코딩하고 이의 발현을 유도하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 전달은 간접적으로 수행될 수 있다. 이들 대안은 하기에 추가로 논의된다.

[0620] 직접 전달

[0621] 일반적으로, 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법이 iRNA와의 사용에 대해 적합화될 수 있다(예를 들어, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, Akhtar S. and Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 및 WO94/02595호 참조). 그러나, 생체내에서 iRNA 분자를 성공적으로 전달하기 위해 고려해야 할 중요한 3개의 요인이 존재한다: (a) 전달된 분자의 생물학적 안정성, (2) 비특이적 효과의 방지, 및 (3) 표적 조직 내의 전달된 분자의 축적. iRNA의 비특이적 효과는, 예를 들어, 조직(비제한적인 예로, 종양)으로의 직접적인 주사 또는 이식에 의한 국소 투여에 의하거나, 제조물을 국소적으로 투여함으로써 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 작용제의 국소 농도를 최대화시키고, 작용제에 의해 달리 손상될 수 있거나, 작용제를 분해시킬 수 있는 전신 조직으로의 작용제의 노출을 제한하고, 투여되는 iRNA 분자의 보다 적은 전체 용량을 가능케 한다. 여러 연구에서 iRNA가 국소 투여되는 경우 유전자 생성물의 성공적인 넉다운이 밝혀졌다. 예를 들어, 시노몰구스 원숭이에서의 유리체내 주사(Tolentino, MJ *et al* (2004) Retina 24:132-138) 및 마우스에서의 망막하 주사(Reich, SJ., *et al* (2003) Mol. Vis. 9:210-216)에 의한 VEGF dsRNA의 안구내 전달은 둘 모두가 연령-관련 황반변성의 실험 모델에서 신생혈관증식을 방지하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스에서의 dsRNA의 직접적 종양내 주사는 종양 부피를 감소시키고(Pille, J., *et al* (2005) Mol. Ther.11 :267-274), 종양을 갖는 마우스의 생존을 연장시킬 수 있다(Kim, WJ., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:343-350; Li, S., *et al* (2007) Mol. Ther. 15:515-523). RNA 간섭은 또한 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달(Dorn, G., *et al.* (2004) Nucleic Acids 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) Gene Ther. 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) BMC Neurosci. 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) Neuroscience 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270-17275; Akaneya,Y., *et al* (2005) J. Neurophysiol. 93:594-602) 및 비내 투여에 의한 폐로의 국소 전달(Howard, KA., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:476-484; Zhang, X., *et al* (2004) J. Biol. Chem. 279:10677-10684; Bitko, V., *et al* (2005) Nat. Med. 11:50-55)을 이용하여 성공적인 것으로 밝혀졌다. 질병의 치료를 위해 iRNA를 전신 투여하기 위해, RNA는 변형되거나 약물 전달 시스템을 이용하여 대안적으로 전달될 수 있고; 이러한 둘 모두의 방법은 생체내에서 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의한 dsRNA의 신속한 분해를 방지하는 작용을 한다.

[0622] RNA 또는 약학적 담체의 변형은 또한 표적 조직으로의 iRNA 조성물의 표적화를 가능하게 하고 요망되지 않는 표적외 효과를 회피할 수 있다. iRNA 분자는 다른 기, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 지질 또는 탄수화물기로의 화학적 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다. 상기 컨쥬게이트는 특정 세포, 예를 들어, 간 세포, 예를 들어, 간세포로 iRNA를 표적화시키기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, GalNAc 컨쥬게이트 또는 지질(예를 들어, LNP) 제형은 특정 세포, 예를 들어, 간 세포, 예를 들어, 간세포로 iRNA를 표적화시키기 위해 이용될 수 있다.

[0623] 세포 흡수를 향상시키고, 분해를 방지하기 위한 콜레스테롤과 같은 친유성 기. 예를 들어, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 컨쥬게이션된 ApoB를 지향하는 iRNA가 마우스에 전신 주사되었고, 간 및 공장 둘 모두에서 apoB mRNA의 넉다운을 발생시켰다(Soutschek, J., *et al* (2004) Nature 432:173-178). 앱타머로의 iRNA의 컨쥬게이션은 전립선암의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하고, 종양 회귀를 매개하는 것으로 밝혀졌다(McNamara, JO., *et al* (2006) Nat. Biotechnol. 24: 1005-1015). 한 대안적 구현예에서, iRNA는 약물 전달 시스템, 예를 들어, 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜, 또는 양이온성 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양성으로 하전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음성으로 하전됨)의 결합을 촉진시키고, 또한 음성으로 하전된 세포막에서의 상호작용을 향상시켜, 세포에 의한 iRNA의 효과적인 흡수를 가능케 한다. 양이온성 지질, 덴드리머, 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나, 유도되어 iRNA를 둘러싸는 소포 또는 마이셀(micelle)을 형성할 수 있

다(예를 들어, Kim SH., *et al* (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116 참조). 소포 또는 마이셀의 형성은 전신 투여되는 경우 iRNA의 분해를 추가로 방지한다. 양이온성-iRNA 복합체를 제조하고 투여하는 방법은 충분히 당업자의 능력 내이다(예를 들어, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 Sorensen, DR., *et al* (2003) J. Mol. Biol 327:761-766; Verma, UN., *et al* (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) J. Hypertens. 25:197-205 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비제한적인 예는 DOTAP(Sorensen, DR., *et al* (2003), supra; Verma, UN., *et al* (2003), supra), 올리고펙타민(Oligofectamine), "고체 핵산 지질 입자"(Zimmermann, TS., *et al* (2006) Nature 441:111-114), 카디오리핀(Chien, PY., *et al* (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091), 폴리에틸렌이민(Bonnet ME., *et al* (2008) Pharm. Res. Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩티드(Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487), 및 폴리아미도아민(Tomalia, DA., *et al* (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) Pharm. Res. 16: 1799-1804)을 포함한다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의 투여 방법 및 약학적 조성물은 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 7,427,605호에서 발견될 수 있다.

[0624] 벡터 인코딩된 iRNA

[0625] 또 다른 양태에서, ALAS1 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예를 들어, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, International PCT Publication No. WO 00/22113, Conrad, PCT Publication No. WO 00/22114, and Conrad, U.S. Pat. No. 6,054,299 참조). 발현은 사용되는 특정 작제물 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(약 몇 시간 내지 몇 주)이거나 지속적(몇 주 내지 몇 개월 또는 그 초과의 기간)일 수 있다. 이들 트랜스진(transgene)은 선형 작제물, 원형 플라스미드, 또는 바이러스 벡터로 도입될 수 있고, 이는 통합 벡터 또는 통합되지 않는 벡터일 수 있다. 트랜스진은 또한 염색체외 플라스미드로서 유전되는 것을 가능케 하도록 작제될 수 있다(Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci*. USA (1995) 92: 1292).

[0626] iRNA의 개별적 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 별개의 가닥이, 예를 들어, dsRNA를 발생시키도록 발현되어야 하는 경우, 2개의 별개의 발현 벡터가 표적 세포로 공동 도입(예를 들어, 트랜스펙션 또는 감염에 의함)될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각각의 개별적 가닥은 동일 발현 플라스미드에 위치되는 두 프로모터 모두에 의해 전사될 수 있다. 한 구현예에서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 연결된 역위된 반복부로 발현되어, dsRNA는 스템 및 루프 구조를 갖는다.

[0627] iRNA 발현 벡터는 통상적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다. 진핵생물 세포와 상용성인 발현 벡터, 예를 들어, 척추동물 세포와 상용성인 발현 벡터가 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 발현을 위한 재조합 작제물을 생성시키는데 사용될 수 있다. 진핵생물 세포 발현 벡터는 당분야에 널리 공지되어 있고, 이는 다수의 상업적 공급원으로부터 이용 가능하다. 통상적으로, 상기 벡터는 요망되는 핵산 세그먼트의 삽입을 위한 편리한 제한 부위를 함유한다. iRNA 발현 벡터의 전달은 정맥내 또는 근내 투여, 환자로부터 체외이식된 표적 세포로의 투여 후 환자로의 재도입, 또는 요망되는 표적 세포로의 도입을 가능케 하는 임의의 다른 수단에 의한 전달과 같이 전신 전달일 수 있다.

[0628] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예를 들어, 올리고펙타민(Oligofectamine)) 또는 비-양이온성 지질-기반 담체(예를 들어, Transit-TKO™)와의 복합체로서 표적 세포로 트랜스펙션될 수 있다. 1주 또는 그 초과의 기간에 걸쳐 표적 RNA의 다양한 영역을 표적으로 하는 iRNA-매개 넉다운을 위한 다수의 지질 트랜스펙션이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 숙주 세포로의 벡터의 성공적인 도입이 다양한 공지된 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 일시적 트랜스펙션은 리포터, 예를 들어, 형광 마커, 예를 들어, 녹색 형광 단백질(Green Fluorescent Protein, GFP)을 이용하여 신호화될 수 있다. 생체외에서의 세포의 안정적 트랜스펙션은 특정 환경적 요인(예를 들어, 항생제 및 약물)에 대한 내성, 예를 들어, 하이그로마이신 B 내성을 갖는 트랜스펙션된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 보장될 수 있다.

[0629] 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 이용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템은 (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 렌티바이러스 벡터, 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노-관련 바이러스 벡터; (d) 단순헤르페스 바이러스 벡터; (e) SV40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코나바이러스 벡터; (i) 폭스바이러스 벡터, 예를 들어, 오르토폭스, 예를 들어, 우두 바이러스 벡터 또는 조류폭스, 예를 들어, 카나리아 발진병 또는 수두; 및 (j) 보조-의존성 또

는 무기력 아데노바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 복제-불능 바이러스가 또한 유리할 수 있다. 다양한 벡터가 세포의 유전체에 통합되거나 통합되지 않을 것이다. 작제물은 요망시 트랜스펙션을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은 에피솜 복제가 가능한 벡터, 예를 들어, EPV 및 EBV 벡터로 통합될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 표적 세포에서의 iRNA의 발현을 보장하기 위해 일반적으로 조절 성분, 예를 들어, 프로모터, 인핸서 등을 필요로 할 것이다. 벡터 및 작제물을 고려하는 다른 양태가 하기에 추가로 기재된다.

[0630] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 요망되는 표적 세포 또는 조직에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 성분(프로모터, 인핸서 등)을 포함할 것이다. 조절 성분은 항시성 또는 조절/유도성 발현을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0631] iRNA의 발현은, 예를 들어, 특정 생리학적 조질인자, 예를 들어, 순환 글루코스 수준, 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써 정밀하게 조절될 수 있다(Docherty *et al.*, 1994, FASEB J. 8:20-24). 세포 또는 포유동물에서 dsRNA 발현의 조절에 적합한 상기 유도성 발현 시스템은, 예를 들어, 엑디손(ecdysone), 에스트로겐, 프로게스테론, 테트라사이클린, 이합체화의 화학적 유도인자, 및 이소프로필-β-D1-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당업자는 iRNA 트랜스진의 의도된 사용을 기초로 하여 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있을 것이다.

[0632] 한 특정 구현예에서, iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 레트로바이러스 벡터가 사용될 수 있다(Miller *et al.*, Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993) 참조). 이들 레트로바이러스 벡터는 바이러스 유전체의 정확한 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 성분을 함유한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열이 환자로의 핵산의 전달을 촉진하는 하나 이상의 벡터로 클로닝된다. 레트로바이러스 벡터에 관한 더욱 세부사항은, 예를 들어, 화학요법에 더욱 내성인 줄기세포를 제조하기 위해 조혈 줄기세포로 mdr1 유전자를 전달하기 위한 레트로바이러스 벡터의 사용을 기재하는 문헌[Boesen *et al.*, Biotherapy 6:291-302 (1994)]에서 발견될 수 있다. 유전자 요법에서의 레트로바이러스 벡터의 사용을 예시하는 다른 참고문헌은 문헌[Clowes *et al.*, J. Clin. Invest. 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, Blood 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993); and Grossman and Wilson, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114 (1993)]이다. 사용에 고려되는 렌티바이러스 벡터는, 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 6,143,520호; 5,665,557호; 및 5,981,276호에 기재된 HIV 기반 벡터를 포함한다.

[0633] iRNA의 전달에서 사용하기 위해 아데노바이러스가 또한 고려된다. 아데노바이러스는, 예를 들어, 호흡기 상피로 유전자를 전달하기 위한 특히 매력적인 비히클이다. 아데노바이러스는 호흡기 상피를 자연적으로 감염시키고, 여기서 이들은 가벼운 질병을 야기한다. 아데노바이러스 기반 전달 시스템에 대한 다른 표적은 간, 중추신경계, 내피 세포, 및 근육이다. 아데노바이러스는 분열하지 않는 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖는다. 문헌[Kozarsky and Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503 (1993)]에서는 아데노바이러스-기반 유전자 요법의 개관이 제시되어 있다. 문헌[Bout *et al.*, Human Gene Therapy 5:3-10 (1994)]에서는 레서스 원숭이의 호흡기 상피로 유전자를 전달하기 위한 아데노바이러스 벡터의 사용이 설명되어 있다. 유전자 요법에서의 아데노바이러스의 사용의 다른 예는 문헌[Rosenfeld *et al.*, Science 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, Cell 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, J. Clin. Invest. 91:225-234 (1993); PCT Publication WO94/12649; and Wang, *et al.*, Gene Therapy 2:775-783 (1995)]에서 발견될 수 있다. 본 발명에서 특정된 iRNA를 발현시키기에 적합한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하기 위한 방법, 및 표적 세포로 벡터를 전달하기 위한 방법은 문헌[Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010]에 기재되어 있다.

[0634] 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터의 사용이 또한 고려된다(Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993); U.S. Pat. No. 5,436,146). 한 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터의 2개의 별개의 상보적인 단일-가닥 RNA 분자로 발현될 수 있다. 본 발명에서 특정된 dsRNA를 발현시키기에 적합한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하기 위한 방법, 및 표적 세포로 벡터를 전달하기 위한 방법이, 전체 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Samulski R *et al.* (1987), J. Virol. 61:3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), J. Virol, 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), J. Virol. 63:3822-3826; U.S. Pat. No. 5,252,479; U.S. Pat. No. 5,139,941; International Patent Application No. WO 94/13788; and International Patent Application No. WO 93/24641]에 기재되어 있다.

[0635] 또 다른 통상적인 바이러스 벡터는 폭스 바이러스, 예를 들어, 백시니아 바이러스, 예를 들어, 약독화된 백시니아, 예를 들어, 변형된 바이러스 앙카라(Modified Virus Ankara, MVA) 또는 NYVAC, 조류폭스, 예를 들어, 수두

또는 카나리아 발진병이다.

[0636] 바이러스 벡터의 향성(tropism)은 다른 바이러스로부터의 외피 단백질 또는 다른 표면 항원으로 벡터를 슈도타이핑(pseudotyping)시키거나, 적절한 경우 다양한 바이러스 캡시드 단백질을 치환시킴으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, 렌티바이러스 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라(Mokola) 바이러스 등으로부터의 표면 단백질로 슈도타이핑될 수 있다. AAV 벡터는 다양한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 벡터를 조작함으로써 다양한 세포를 표적화하도록 제조될 수 있으며, 예를 들어, 전체 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Rabinowitz J E *et al.* (2002), J Virol 76:791-801]을 참조하라.

[0637] 벡터의 약학적 제조물은 허용되는 희석제 중의 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 비히클이 임베딩(imbedding)되는 서방형 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 레트로바이러스 벡터와 같은 완전한 유전자 전달 벡터가 재조합 세포로부터 온전하게 생성될 수 있는 경우, 약학적 제조물은 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포를 포함할 수 있다.

[0638] III. iRNA를 함유하는 약학적 조성물

[0639] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 iRNA, 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. iRNA를 함유하는 약학적 조성물은 ALAS1 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질병 또는 장애(예를 들어, 포르피린 경로와 관련된 장애)를 치료하는데 유용하다. 이러한 약학적 조성물은 전달 방식을 기초로 하여 제형화된다. 예를 들어, 조성물은 비경구 전달을 통해, 예를 들어, 정맥내(IV) 전달에 의해 전신 투여용으로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 조성물(예를 들어, LNP 제형)은 정맥내 전달용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 조성물(예를 들어, GalNAc 컨쥬게이트를 포함하는 조성물)은 피하 전달용으로 제형화된다.

[0640] 본원에 특정된 약학적 조성물은 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 투여량으로 투여된다. 일반적으로, iRNA의 적합한 용량은 하루 당 수용자의 체중 킬로그램 당 0.01 내지 200.0 밀리그램의 범위, 일반적으로 하루 당 체중 킬로그램 당 1 내지 50 ㎎의 범위 내일 것이다. 예를 들어, dsRNA는 단일 용량 당 0.05 ㎎/㎏, 0.5 ㎎/㎏, 1 ㎎/㎏, 1.5 ㎎/㎏, 2 ㎎/㎏, 3 ㎎/㎏, 10 ㎎/㎏, 20 ㎎/㎏, 30 ㎎/㎏, 40 ㎎/㎏, 또는 50 ㎎/㎏으로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 하루에 1회 투여될 수 있거나, iRNA는 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3 또는 그 초과의 하위용량으로 투여될 수 있거나, 심지어 조절 방출 제형을 통한 연속적 주입 또는 전달을 이용하여 투여될 수 있다. 상기 경우에, 각각의 하위용량에 함유된 iRNA는 전체 일일 투여량을 달성하는 것에 부합하게 적어야 한다. 투여량 단위는 또한, 예를 들어, 수일의 기간에 걸쳐 iRNA의 지속된 방출을 제공하는 통상적인 지속 방출 제형을 이용하여 수일에 걸친 전달용으로 배합될 수 있다. 지속 방출 제형은 당분야에 널리 공지되어 있으며, 본 발명의 작용제와 함께 사용될 수 있는 바와 같이 특정 부위에서의 작용제의 전달에 특히 유용하다. 이러한 구현예에서, 투여량 단위는 일일 용량의 부합하는 배수를 함유한다.

[0641] ALAS1 수준에 대한 단일 용량의 효과는 오래 지속될 수 있어, 이후의 용량은 3, 4 또는 5일 이하의 간격, 또는 1, 2, 3 또는 4주 이하의 간격으로 투여된다.

[0642] 당업자는 질병 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있음을 인지할 것이다. 더욱이, 치료적 유효량의 조성물을 이용한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 포함되는 개별적 iRNA에 대한 효과적인 투여량 및 생체내 반감기의 추정은 통상적인 방법을 이용하거나, 본원의 어딘가에 기재된 바와 같은 적절한 동물 모델을 이용한 생체내 시험을 기초로 하여 이루어질 수 있다.

[0643] 마우스 유전학에서의 진척은 다양한 인간 질병, 예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 병리학적 과정(예를 들어, 포르피린 또는 포르피린 경로에서의 결합을 수반하는 병리학적 과정, 예를 들어, 포르피린증)의 연구를 위한 다수의 마우스 모델을 발생시켰다. 이러한 모델은 iRNA의 생체내 시험, 뿐만 아니라 치료적 유효 용량 및/또는 유효 투여 요법을 결정하는데 이용될 수 있다.

[0644] 적합한 마우스 모델은, 예를 들어, 인간 ALAS1을 발현하는 트랜스진을 함유하는 마우스이다. 넉-인(knock-in) 돌연변이(예를 들어, 인간에서 급성 간성 포르피린증과 관련된 돌연변이)를 갖는 마우스는 ALAS1 siRNA의 치료적 유효 투여량 및/또는 투여 기간을 결정하는데 이용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명에 특정된 iRNA 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 제형을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료가 요망되는지의 여부 및 치료되는 영역에 따라 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소(예를 들어, 경피 패치에 의

함), 폐, 예를 들어, 네뷸라이저에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기, 기관내, 비내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복막내 또는 근내 주사 또는 주입, 피하, 예를 들어, 이식 장치를 통한 피하, 또는 두개내, 예를 들어, 실질내, 수막강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0645] iRNA는 특정 조직, 예를 들어, 적혈구를 생성시키는 조직으로 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다. 예를 들어, iRNA는 골수, 간(예를 들어, 간의 간세포), 임파선, 비장, 폐(예를 들어, 폐의 흉막) 또는 척추로 전달될 수 있다. 한 구현예에서, iRNA는 골수로 전달된다.

[0646] 국소 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약학적 담체, 수성, 분말, 또는 유성 베이스(base), 증점제 등이 필요하거나 요망될 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적합한 국소 제형은 본 발명에서 특정된 iRNA가 국소 전달제, 예를 들어, 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 혼합되어 있는 제형을 포함한다. 적합한 지질 및 리포솜은 중성(예를 들어, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예를 들어, 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예를 들어, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)을 포함한다. 본 발명에서 특정된 iRNA는 리포솜 내에서 피막화될 수 있거나, 리포솜, 특히 양이온성 리포솜에 대해 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히, 양이온성 지질에 대해 복합체화될 수 있다. 적합한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C_{1-20} 알킬 에스테르(예를 들어, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 국소 제형은 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 6,747,014호에 상세히 기재되어 있다.

[0647] 리포솜 제형

[0648] 약물의 제형화에 대해 연구되고, 사용되는 마이크로에멀젼 외에 많은 조직화된 계면활성제 구조가 존재한다. 이들은 단층, 마이셀, 이중층 및 소포를 포함한다. 소포, 예를 들어, 리포솜은 약물 전달의 관점으로부터 이들의 특이성 및 이들이 제공하는 작용의 지속기간으로 인해 큰 관심을 끌었었다. 본 발명에서 사용되는 용어 "리포솜"은 구체 이중층 또는 이중층들 내에 배열되는 양쪽성 지질로 구성된 소포를 의미한다.

[0649] 리포솜은 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성되는 막을 갖는 단층 또는 다층 소포이다. 수성 부분은 전달되는 조성물을 함유한다. 양이온성 리포솜은 세포벽에 융합될 수 있는 장점을 갖는다. 세포벽과 효과적으로 융합할 수 없으나 비-양이온성 리포솜은 생체내에서 대식세포에 의해 흡수된다.

[0650] 온전한 포유동물 피부를 통과하기 위해, 지질 소포는 적합한 경피 구배의 영향 하에서 50 nm 미만의 직경을 각각 갖는 일련의 미세 포어를 통해 통과해야 한다. 따라서, 고도로 변형될 수 있고, 상기 미세 포어를 통해 통과할 수 있는 리포솜을 이용하는 것이 요망된다.

[0651] 리포솜의 추가 장점은 자연 인지질로부터 획득된 리포솜이 생체적합성 및 생물분해성이고; 리포솜이 광범위한 물 및 지질 가용성 약물을 포함할 수 있고; 리포솜이 이들의 내부의 구획 내의 피막화된 약물을 대사 및 분해로부터 보호할 수 있는 것을 포함한다(Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). 리포솜 제형의 제조에서 중요한 고려사항은 지질 표면 전하, 소포 크기 및 리포솜의 수성 부피이다.

[0652] 리포솜은 작용 부위로의 활성 성분의 운반 및 전달에 유용하다. 리포솜 막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하므로, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜은 세포막과 융합되기 시작하고, 리포솜 및 세포의 융합이 진행됨에 따라, 리포솜 내용물이 활성제가 작용할 수 있는 세포로 옮겨진다.

[0653] 리포솜 제형은 많은 약물에 대한 전달 방식으로서 광범위한 연구가 집중되어 왔다. 국소 투여를 위해, 리포솜이 다른 제형에 비해 여러 장점을 제공한다는 증거가 증가하고 있다. 상기 장점은 투여되는 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 감소된 부작용, 요망되는 표적에서의 투여된 약물의 증가된 축적, 및 친수성 및 소수성인 매우 다양한 약물을 피부에 투여하는 능력을 포함한다.

[0654] 여러 보고서에서 피부로 고분자량 DNA를 포함하는 작용제를 전달하는 리포솜의 능력이 상술되었다. 진통제, 항

체, 호르몬 및 고분자량 DNA를 포함하는 화합물이 피부에 투여되었다. 적용 대부분은 상표피의 표적화를 발생시켰다.

[0655] 리포솜은 2개의 광범위한 부류로 나뉜다. 양이온성 리포솜은 음성으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정적인 복합체를 형성하는 양성으로 하전된 리포솜이다. 양성으로 하전된 DNA/리포솜 복합체는 음성으로 하전된 세포 표면에 결합하고, 엔도솜 내에 내재화된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인해, 리포솜은 파열되고, 이들의 내용물을 세포 세포질로 방출시킨다(Wang *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985).

[0656] pH-민감성이거나 음성으로 하전된 리포솜은 핵산과 복합체화되지 않고 핵산을 엔트랩핑(entrapping)시킨다. DNA 및 지질 둘 모두는 유사하게 하전되므로, 복합체 형성이 아니라 반발작용이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 DNA는 상기 리포솜의 수성 내부에 엔트랩핑된다. 배양 중인 세포 단층으로 티미딘 키나제 유전자를 인코딩하는 DNA를 전달하기 위해 pH-민감성 리포솜이 사용되었다. 외생성 유전자의 발현이 표적 세포에서 검출되었다(Zhou *et al.*, Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274).

[0657] 리포솜 조성물의 한 주요 유형은 자연-유래 포스파티딜콜린이 아닌 인지질을 포함한다. 예를 들어, 중성 리포솜 조성물이 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 한편, 음이온성 융합유도 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포솜 조성물이 포스파티딜콜린(PC), 예를 들어, 대두 PC, 및 란(egg) PC로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0658] 여러 연구에서 피부로의 리포솜 약물 제형의 국소적 전달을 평가하였다. 기니아 피그 피부에 대한 인터페론 함유 리포솜의 적용은 피부 헤르페스 상처의 감소를 발생시킨 반면, 다른 수단(예를 들어, 용액 또는 에멀젼으로)을 통한 인터페론의 전달은 효과가 없었다(Weiner *et al.*, Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405-410). 추가로, 추가 연구에서 수성 시스템을 이용한 인터페론의 투여를 위한 리포솜 제형의 일부로서 투여된 인터페론의 효능을 시험하였고, 리포솜 제형이 수성 투여에 비해 우수한 것으로 결론내려졌다(du Plessis *et al.*, Antiviral Research, 1992, 18, 259-265).

[0659] 피부에 대한 약물의 전달에서의 유용성을 결정하기 위해, 비-이온성 리포솜 시스템, 특히 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을 또한 시험하였다. 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해 Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형이 이용되었다. 결과는 상기 비이온성 리포솜 시스템이 피부의 다양한 층으로의 사이클로스포린 A의 침착을 촉진하는데 효과적인 것을 나타내었다(Hu *et al.* S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466).

[0660] 리포솜은 또한 "입체적으로 안정화된" 리포솜을 포함하고, 본원에서 사용되는 상기 용어는 리포솜으로 통합되는 경우 특화된 지질이 결핍된 리포솜에 비해 향상된 순환 수명을 발생시키는 하나 이상의 특화된 지질을 포함하는 리포솜을 나타낸다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소포-형성 지질 부분의 일부가 (A) 하나 이상의 당지질, 예를 들어, 모노시알로강글리오시드 G_{M1}을 포함하거나, (B) 하나 이상의 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티로 유도체화된 것이다. 임의의 특정 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 적어도 강글리오시드, 스핑고미엘린, 또는 PEG-유도체화된 지질을 함유하는 입체적으로 안정화된 리포솜에 대해, 상기 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 망상내피계(RES)의 세포로의 감소된 흡수로부터 유래되는 것으로 당분야에서 생각된다(Allen *et al.*, FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 3765).

[0661] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포솜이 당분야에 공지되어 있다. 문헌[Papahadjopoulos *et al.* (Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64)]에는 리포솜의 혈액 반감기를 개선시키는 모노시알로강글리오시드 G_{M1}, 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜이노시톨의 능력이 보고되어 있다. 이러한 발견은 문헌[Gabizon *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949)]에 해설되어 있다. 미국 특허 4,837,028호 및 WO 88/04924호(둘 모두 Allen *et al.*)에는 (1) 스핑고미엘린 및 (2) 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 미국 특허 5,543,152호(Webb *et al.*)에는 스핑고미엘린을 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜이 WO 97/13499호(Lim *et al*)에 개시되어 있다.

[0662] 하나 이상의 친수성 중합체와 함께 유도체화된 지질을 포함하는 많은 리포솜, 및 이의 제조 방법이 당분야에 공

지되어 있다. 문헌[Sunamoto *et al.* (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778)]에는 PEG 모이어티를 함유하는 비이온성 세제 $2C_{1215G}$를 포함하는 리포솜이 기재되어 있다. 문헌[Illum *et al.* (FEBS Lett., 1984, 167, 79)]에는 중합체 글리콜을 이용한 폴리스티렌 입자의 친수성 코팅이 유의하게 향상된 혈액 반감기를 발생시키는 것이 기재되어 있다. 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, PEG)의 카르복실기의 부착에 의해 변형된 합성 인지질이 문헌[Sears (U.S. Pat. Nos. 4,426,330 and 4,534,899)]에 기재되어 있다. 문헌[Klibanov *et al.* (FEBS Lett., 1990, 268, 235)]에는 PEG 또는 PEG 스테아레이트와 함께 유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PE)을 포함하는 리포솜이 혈액 순환 반감기에서 유의한 증가를 갖는 것을 나타내는 실험이 기재되어 있다. 문헌[Blume *et al.* (Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91)]에는 디스테아로일포스파티딜에탄올아민(DSPE) 및 PEG의 조합물로부터 형성된 DSPE-PEG와 같은 다른 PEG-유도체화된 인지질에 대한 상기 관찰이 연장되어 있다. 외부 표면상에 공유적으로 결합된 PEG 모이어티를 갖는 리포솜이 유럽 특허 EP 0 445 131 B1호 및 WO 90/04384호(Fisher)에 기재되어 있다. 1 내지 20 몰 퍼센트의 PEG와 함께 유도체화된 PE를 함유하는 리포솜 조성물, 및 이의 사용 방법이 Woodle *et al.*의 미국 특허 5,013,556호 및 5,356,633호 및 Martin *et al.*의 미국 특허 5,213,804호 및 유럽 특허 EP 0 496 813 B1호에 기재되어 있다. 다수의 다른 지질-중합체 컨쥬게이트를 포함하는 리포솜이 WO 91/05545호 및 미국 특허 5,225,212호(둘 모두 Martin *et al.*) 및 WO 94/20073호(Zalipsky *et al.*)에 개시되어 있다. PEG-변형된 세라미드 지질을 포함하는 리포솜이 WO 96/10391호(Choi *et al.*)에 기재되어 있다. 미국 특허5,540,935호(Miyazaki *et al.*) 및 미국 특허 5,556,948호(Tagawa *et al.*)에는 표면 상에서 기능성 모이어티로 추가로 유도체화될 수 있는 PEG-함유 리포솜이 기재되어 있다.

[0663] 핵산을 포함하는 다수의 리포솜이 당분야에 공지되어 있다. WO 96/40062호(Thierry *et al.*)에는 리포솜 내에 고분자량 핵산을 피막화시키는 방법이 개시되어 있다. 미국 특허 5,264,221호(Tagawa *et al.*)에는 단백질-결합된 리포솜이 개시되어 있고, 상기 리포솜의 내용물이 dsRNA를 포함할 수 있는 것이 주장되어 있다. 미국 특허 5,665,710호(Rahman *et al.*)에는 리포솜 내에 올리고데옥시뉴클레오티드를 피막화시키는 특정 방법이 기재되어 있다. WO 97/04787호(Love *et al.*)에는 raf 유전자에 표적화된 dsRNA를 포함하는 리포솜이 개시되어 있다.

[0664] 트랜스퍼솜(transfersome)은 리포솜의 또 다른 유형이며, 약물 전달 비히클에 대한 매력적인 후보자인 고도로 변형 가능한 지질 응집물이다. 트랜스퍼솜은 이들이 비말보다 작은 포어를 통해 용이하게 통과할 수 있는 매우 고도로 변형 가능한 지질 비말로 기재될 수 있다. 트랜스퍼솜은 이들이 사용되는 환경에 적합화될 수 있고, 예를 들어, 이들은 자가-최적화(피부 내의 포어의 형태에 적합화)되고, 자가-복구되고, 종종 단편화 없이 이들의 표적에 도달하고, 종종 자가-로딩된다. 트랜스퍼솜을 제조하기 위해, 표면 가장자리-활성제(edge-activator), 보통 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 피부에 혈청 알부민을 전달하기 위해 트랜스퍼솜이 사용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 함유하는 용액의 피하 주사만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0665] 계면활성제는 제형, 예를 들어, 에멀젼(마이크로에멀젼을 포함함) 및 리포솜에서 널리 적용된다. 자연 및 합성 둘 모두인 많은 상이한 유형의 계면활성제의 특성을 분류하고 등급화시키는 가장 흔한 방식은 친수성/친유성 균형(hydrophile/lipophile balance, HLB)의 사용에 의한 것이다. 친수성기("헤드"로도 공지됨)의 특성은 제형에서 사용되는 다양한 계면활성제를 분류하기에 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

[0666] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이는 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 및 미용 제품에 광범위하게 적용되고, 광범위한 pH 값에 걸쳐 사용 가능하다. 일반적으로, 이들의 HLB 값은 이들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제는 비이온성 에스테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르를 포함한다. 비이온성 알칸올아미드 및 에테르, 예를 들어, 지방 알콜 에톡실레이트, 프로폭실화된 알콜, 및 에톡실화/프로폭실화 블록 공중합체가 또한 상기 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제가 비이온성 계면활성제 부류의 가장 대중적인 일원이다.

[0667] 계면활성제 분자가 음성 전하를 갖고, 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 예를 들어, 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 황산의 에스테르, 예를 들어, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 부류의 가장 중요한 일원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0668] 계면활성제 분자가 양성 전하를 갖고, 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다.

양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4차 암모늄 염이 상기 부류의 가장 많이 사용되는 일원이다.

[0669] 계면활성제 분자가 양성 또는 음성 전하를 갖는 능력을 갖는 경우, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0670] 약물 제품, 제형 및 에멀젼에서의 계면활성제의 사용이 개관되어 있다(Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

[0671] 핵산 지질 입자

[0672] 한 구현예에서, 본 발명에서 특정된 ALAS1 dsRNA는 지질 제형 내에 완전히 피막화되어, 예를 들어, SPLP, pSPLP, SNALP, 또는 다른 핵산-지질 입자가 형성된다. 본원에서 사용되는 용어 "SNALP"는 SPLP를 포함하는 안정적인 핵산-지질 입자를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "SPLP"는 지질 소포 내에 피막화된 플라스미드 DNA를 포함하는 핵산-지질 입자를 나타낸다. SNALP 및 SPLP는 통상적으로 양이온성 지질, 비-양이온성 지질, 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예를 들어, PEG-지질 컨쥬게이트)을 함유한다. SNALP 및 SPLP는 전신 적용에 매우 유용한데, 이는 이들이 정맥내(i.v.) 주사 후에 연장된 순환 반감기를 나타내고, 원위 부위(예를 들어, 투여 부위와 신체적으로 떨어진 부위)에 축적되기 때문이다. SPLP는 PCT 공개 WO 00/03683호에 기재된 바와 같은 피막화된 축합 작용제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더욱 통상적으로 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더욱 통상적으로 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 갖고, 실질적으로 비독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자에 존재시 핵산은 뉴클레아제를 이용한 분해에 대해 수용액에서 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, 미국 특허 5,976,567호; 5,981,501호; 6,534,484호; 6,586,410호; 6,815,432호; 및 PCT 공개 WO 96/40964호에 개시되어 있다.

[0673] 한 구현예에서, 지질 대 약물 비(질량/질량 비)(예를 들어, 지질 대 dsRNA 비)는 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위 내일 것이다.

[0674] 양이온성 지질은, 예를 들어, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(I-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(I-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레이옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레이옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디오(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 이들의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은 입자 내에 존재하는 전체 지질의 약 20 mol % 내지 약 50 mol % 또는 약 40 mol %로 포함될 수 있다.

[0675] 또 다른 구현예에서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란이 지질-siRNA 나노입자를 제조하는데 사용될 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 참조로서 본원에 포함되는 2008년 10월 23일에 출원된 미국 가출원 61/107,998호에 기재되어 있다.

[0676] 한 구현예에서, 지질-siRNA 입자는 63.0 ± 20 nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비와 함께, 40%의 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10%의 DSPC: 40%의 콜레스테롤: 10%의 PEG-C-DOMG(몰 퍼센트)를 포함한다.

[0677] 비-양이온성 지질은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티

딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-O-모노메틸 PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티디에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 비-양이온성 지질은 콜레스테롤이 포함되는 경우 입자에 존재하는 전체 지질의 약 5 mol % 내지 약 90 mol %, 약 10 mol %, 또는 약 58 mol %로 존재할 수 있다.

[0678] 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이션된 지질은, 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질, 비제한적인 예로, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라마이드(Cer), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들어, PEG-디라우릴옥시프로필(C_{i_2}), PEG-디미리스틸옥시프로필(C_{i_4}), PEG-디팔미틸옥시프로필(C_{i_6}), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필($C]_8$)일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 컨쥬게이션된 지질은 입자에 존재하는 전체 지질의 0 mol % 내지 약 20 mol % 또는 약 2 mol %로 존재할 수 있다.

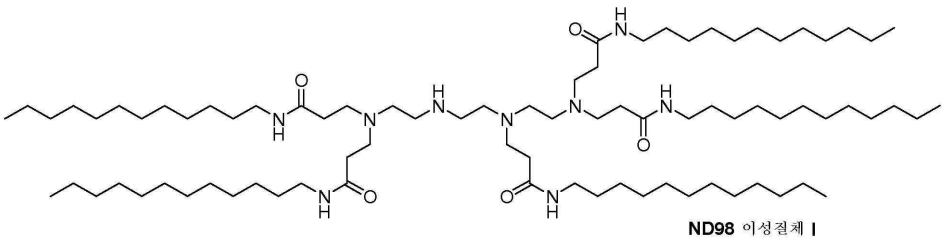
[0679] 일부 구현예에서, 핵산-지질 입자는, 예를 들어, 입자에 존재하는 전체 지질의 약 10 mol % 내지 약 60 mol % 또는 약 48 mol %의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0680] 일부 구현예에서, iRNA는 지질 나노입자(LNP) 내에서 제형화된다.

[0681] *LNP01*

[0682] 한 구현예에서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(참조로서 본원에 포함되는 2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원 12/056,230호 참조), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich), 및 PEG-세라미드 C16(Avanti Polar Lipids)가 지질-dsRNA 나노입자(예를 들어, LNP01 입자)를 제조하기 위해 이용될 수 있다. 에탄올 중 각각의 스톡 용액은 다음과 같이 제조될 수 있다: ND98, 133 mg/mℓ; 콜레스테롤, 25 mg/mℓ, PEG-세라미드 C16, 100 mg/mℓ. 이후, ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16 스톡 용액은, 예를 들어, 42:48:10의 몰 비로 조합될 수 있다. 조합된 지질 용액은 최종 에탄올 농도가 약 35% 내지 45%가 되고, 최종 소듐 아세테이트 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 수성 dsRNA(예를 들어, 소듐 아세테이트 pH 5 중)와 혼합될 수 있다. 지질-dsRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시 자연적으로 형성된다. 요망되는 입자 크기 분포에 따라, 생성되는 나노입자 혼합물은, 예를 들어, 써모배럴 압출기(thermobarrel extruder), 예를 들어, Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)를 이용하여 폴리카르보네이트 막(예를 들어, 100 nm 컷-오프)을 통해 압출될 수 있다. 일부 경우에, 압출 단계는 생략될 수 있다. 에탄올 제거 및 동시의 완충액 교환은, 예를 들어, 투석 또는 접선 유동 여과(tangential flow filtration)에 의해 달성될 수 있다. 완충액은, 예를 들어, 약 pH 7, 예를 들어, 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3, 또는 약 pH 7.4에서 포스페이트 완충 염수(PBS)와 교환될 수 있다.

[0683] [화학식 1]

[0684] 

[0685] LNP01 제형은, 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 국제 출원 공개 WO 2008/042973호에 기재되어 있다.

[0686] 추가의 예시적 지질-dsRNA 제형은 하기 표에 제공된다.

[0687] [표 10] 예시적 지질 제형

	양이온성 지질	양이온성 지질/비-양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트 지질:siRNA 비
SNALP	l,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
S-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1

[0688]

LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올 (C12-200)	C12-200/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 지질:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5

[0689]

		지질:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 지질:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1

[0690]

[0691] DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0692] DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0693] PEG-DMG: PEG-디디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14)(2000의 평균 mol wt를 갖는 PEG)

[0694] PEG-DSG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18)(2000의 평균 mol wt를 갖는 PEG)

[0695] PEG-cDMA: PEG-카바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(2000의 평균 mol wt를 갖는 PEG)

[0696] SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA)) 포함 제형이 참조로서 본원에 포함되는 2009년 4월 15일에 출원된 국제 공개 WO2009/127060호에 기재되어 있다.

[0697] XTC 포함 제형은, 예를 들어, 2009년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 61/148,366호; 2009년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 61/156,851호; 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호; 2009년 7월 24일에 출원된 미국 가출원 61/228,373호; 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 61/239,686호, 및 2010년 1월 29일에 출원된 국제 출원 PCT/US2010/022614호에 기재되어 있으며, 상기 출원 모두는 참조로서 본원에 포함된다.

[0698] MC3 포함 제형은, 예를 들어, 2009년 9월 22일에 출원된 미국 가출원 61/244,834호, 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 61/185,800호, 및 2010년 6월 10일에 출원된 국제 출원 PCT/US10/28224호에 기재되어 있으며, 상기 출원 모두는 참조로서 본원에 포함된다.

[0699] ALNY-100 포함 제형은, 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 2009년 11월 10일에 출원된 국제 특허 출원 PCT/US09/63933호에 기재되어 있다.

[0700] C12-200 포함 제형은 참조로서 본원에 포함되는 2009년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 61/175,770호 및 2010년 5월 5일에 출원된 국제 출원 PCT/US10/33777호에 기재되어 있다.

[0701] **양이온성 지질의 합성**

[0702] 본 발명에서 특정된 핵산-지질 입자에서 사용되는 화합물 중 임의의 화합물, 예를 들어, 양이온성 지질 등은 실시예에 더욱 상세히 기재되는 방법을 포함하는 공지된 유기 합성 기술에 의해 제조될 수 있다. 모든 치환기는 달리 나타내지 않는 한 하기 정의되는 바와 같다.

[0703] "알킬"은 1개 내지 24개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형, 비고리형 또는 고리형의 포화 지방족 탄화

수소를 의미한다. 대표적 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하는 한편; 포화 분지형 알킬은 이소프로필, 2차-부틸, 이소부틸, 3차-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적 포화 고리형 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하는 한편; 불포화 고리형 알킬은 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

[0704] "알케닐"은 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 둘 모두를 포함한다. 대표적 직쇄 및 분지형 알케닐은 에틸에닐, 프로필에닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸에닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

[0705] "알키닐"은 인접한 탄소 사이에 적어도 하나의 삼중결합을 추가로 함유하는 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 대표적 직쇄 및 분지형 알키닐은 아세틸에닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.

[0706] "아실"은 부착 지점의 탄소가 하기 정의되는 바와 같은 옥소기로 치환된 임의의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐을 의미한다. 예를 들어, -C(=O)알킬, -C(=O)알케닐, 및 -C(=O)알키닐은 아실기이다.

[0707] "헤테로사이클"은 포화되거나, 불포화되거나, 방향족이고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7원 내지 10원 바이사이클릭, 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있으며, 이러한 헤테로사이클은 상기 헤테로사이클 중 임의의 헤테로사이클이 벤젠 고리에 융합된 바이사이클릭 고리를 포함한다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 하기 정의되는 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클은 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 하이단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로프리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다.

[0708] 용어 "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알케닐", "임의로 치환된 알키닐", "임의로 치환된 아실" 및 "임의로 치환된 헤테로사이클"은 치환되는 경우 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 옥소 치환기(=O)의 경우, 2개의 수소 원자가 대체된다. 이와 관련하여, 치환기는 옥소, 할로겐, 헤테로사이클, -CN, $-OR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ 및 $-SO_nNR^xR^y$를 포함하며, 여기서 n은 0, 1 또는 2이고, R^x 및 R^y는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클이고, 상기 알킬 및 헤테로사이클 치환기 각각은 옥소, 할로겐, -OH, -CN, 알킬, $-OR^x$, 헤테로사이클, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ 및 $-SO_nNR^xR^y$ 중 하나 이상으로 추가로 치환될 수 있다.

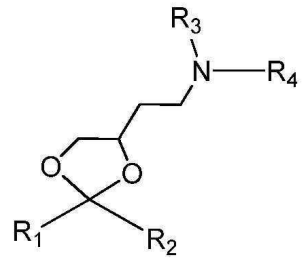
[0709] "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.

[0710] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특정된 방법은 보호기의 사용을 필요로 할 수 있다. 보호기 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999 참조). 간단히, 본 발명의 상황 내의 보호기는 작용기의 원치 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 특정 반응 동안 작용기의 반응성을 감추기 위해 작용기에 첨가될 수 있고, 이후 본래의 작용기를 나타내기 위해 제거될 수 있다. 일부 구현예에서, "알콜 보호기"가 사용된다. "알콜 보호기"는 알콜 작용기의 원치 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 당분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 첨가되고 제거될 수 있다.

[0711] 화학식 A의 합성

[0712] 한 구현예에서, 본 발명에서 특정된 핵산-지질 입자는 하기 화학식 A의 양이온성 지질을 이용하여 제형화된다:

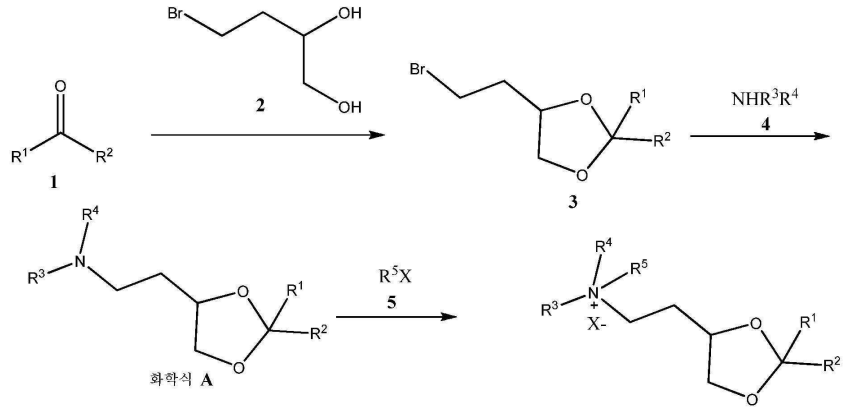
[0713] [화학식 A]



[0714]

[0715] 상기 식에서, R1 및 R2는 독립적으로 각각이 임의로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, R3 및 R4는 독립적으로 저급 알킬이거나 R3 및 R4는 함께 취해져 임의로 치환되는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 XTC(2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란)이다. 일반적으로, 상기 화학식 A의 지질은 하기 반응식 1 또는 2에 의해 제조될 수 있고, 여기서 모든 치환기는 달리 지정되지 않는 한 상기 정의된 바와 같다.

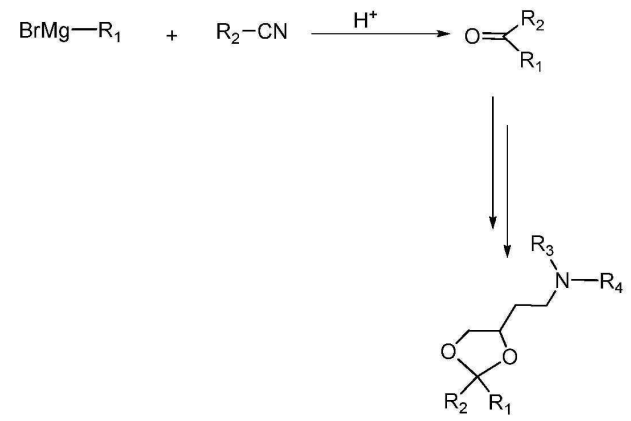
[0716] [반응식 1]



[0717]

[0718] R_1 및 R_2가 독립적으로 각각이 임의로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, R_3 및 R_4가 독립적으로 저급 알킬이거나 R_3 및 R_4가 함께 취해져 임의로 치환되는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있는 지질 A가 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 케톤(1) 및 브로마이드(2)는 구입될 수 있거나, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(1) 및 화합물(2)의 반응은 케탈(3)을 생성시킨다. 아민(4)을 이용한 케탈(3)의 처리는 화학식 A의 지질을 생성시킨다. 화학식 A의 지질은 화학식 5의 유기 염을 이용하여 상응하는 암모늄 염으로 전환될 수 있고, 여기서 X는 할로겐, 하이드록시드, 포스페이트, 설페이트 등으로부터 선택된 음이온 반대이온이다.

[0719] [반응식 2]



[0720]

[0721] 대안적으로, 케톤(1) 시작물질은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다. 그리냐르 시약(6) 및 시아니드(7)는 구입하거나, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(6) 및 (7)의 반응은 케톤(1)을 발생시킨다. 케톤

(1)의 화학식 A의 상응하는 지질로의 전환은 반응식 1에 기재된 바와 같다.

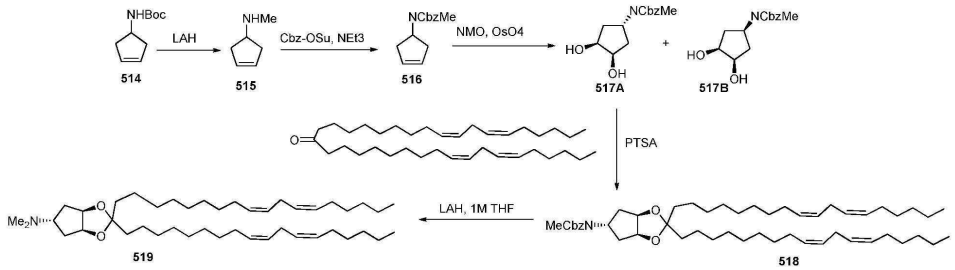
[0722] MC3의 합성

[0723] DLin-M-C3-DMA(즉, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트)의 제조는 하기와 같다. 디클로로메탄(5 mℓ) 중 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(0.53 g), 4-N,N-디메틸아미노부티르산 하이드로클로라이드(0.51 g), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.61 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.53 g)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 희석된 염산으로 세척한 후, 희석된 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 분획을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 로토바프(rotovap) 상에서 제거하였다. 잔여물을 1-5% 메탄올/디클로로메탄 용리 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼(20 g) 아래로 통과시켰다. 정제된 생성물을 함유하는 분획을 조합시키고, 용매를 제거하여, 무색 오일(0.54 g)을 생성시켰다.

[0724] ALNY-100의 합성

[0725] 케탈 519[ALNY-100]의 합성을 하기 반응식 3을 이용하여 수행하였다:

[0726] [반응식 3]

[0727] 

[0728] 화합물(515)의 합성:

[0729] 2목(two neck) RBF(1L) 내의 200 mℓ의 무수 THF 중 LiAlH4(3.74 g, 0.09852 mol)의 교반된 현탁액에 70 mℓ의 THF 중 화합물(514)(10 g, 0.04926 mol)의 용액을 질소 대기 하에서 0℃에서 천천히 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 Na2SO4 용액의 조심스러운 첨가로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 잔여물을 THF로 잘 세척하였다. 여과액 및 세척액을 혼합시키고, 400 mℓ의 디옥산 및 26 mℓ의 농축된 HCl로 희석시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에서 제거하여, 백색 고체로서 화합물(515)의 하이드로클로라이드 염을 생성시켰다. 수율: 7.12 g 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (브로드(broad), 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

[0730] 화합물(516)의 합성:

[0731] 250 mℓ의 2목 RBF 내의 100 mℓ의 건성 DCM 중 화합물(515)의 교반된 용액에 NEt3(37.2 mℓ, 0.2669 mol)를 첨가하고, 질소 대기 하에서 0℃로 냉각시켰다. 50 mℓ의 건성 DCM 중 N-(벤질옥시-카르보닐옥시)-석신이미드(20 g, 0.08007 mol)를 천천히 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응 완료(TLC에 의해 2시간 내지 3시간) 후, 혼합물을 1N HCl 용액(1 x 100 mℓ) 및 포화 NaHCO3 용액(1 x 50 mℓ)으로 연속적으로 세척하였다. 이후, 유기층을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜, 미정제 물질을 생성시키고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 점착성 덩어리로 화합물(516)을 획득하였다. 수율: 11 g(89%). 1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

[0732] 화합물(517A) 및 화합물(517B)의 합성:

[0733] 사이클로펜텐(516)(5 g, 0.02164 mol)을 1목의 500 mℓ RBF 내의 220 mℓ의 아세톤 및 물(10:1)의 용액에 용해시키고, 여기에 실온에서 N-메틸 모르폴린-N-옥사이드(7.6 g, 0.06492 mol) 및 이후 4.2 mℓ의 3차-부탄올 중 OsO4(0.275 g, 0.00108 mol)의 7.6% 용액을 첨가하였다. 반응 완료(약 3시간) 후, 혼합물을 고체 Na2SO3의 첨가로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mℓ)으로 희석시키고, 물(2 x 100 mℓ), 및 이후 포화 NaHCO3(1 x 50 mℓ) 용액, 물(1 x 30 mℓ), 및 최종적으로 염수(1 x 50

㎖)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 미정제 물질의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 정제로 부분입체 이성질체의 혼합물을 생성시키고, 이를 prep HPLC에 의해 분리시켰다. 획득량: - 6 g 미정제

[0734] 517A - 피크-1 (백색 고체), 5.13 g (96%). 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73(m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H). LC-MS-[M+H]-266.3, [M+NH4+]-283.5 존재, HPLC-97.86%. 입체화학이 X-선에 의해 확인되었다.

[0735] 화합물(518)의 합성:

[0736] 화합물(505)의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 화합물(518)(1.2 g, 41%)을 무색 오일로 획득하였다. 1H-NMR (CDC13, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

[0737] 화합물(519)의 합성을 위한 일반 절차:

[0738] 헥산(15 ㎖) 중 화합물(518)(1 eq)의 용액을 THF(1 M, 2 eq) 중 LAH의 얼음 냉각된 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 0.5시간에 걸쳐 40℃에서 가열한 후, 얼음 배쓰 상에서 다시 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 Na2SO4로 조심스럽게 가수분해시킨 후, 셀라이트를 통해 여과시키고, 오일로 감소시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 무색 오일로 획득되는 순수한 화합물(519)(1.3 g, 68%)를 생성시켰다. 13C NMR = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; 전기분무(Electrospray) MS (+ve): C44H8ONO2에 대한 분자량 (M + H)+ 계산치 654.6, 실측치 654.6.

[0739] 표준 또는 압출을 포함하지 않는 방법에 의해 제조된 제형은 유사한 방식으로 특성규명될 수 있다. 예를 들어, 제형은 통상적으로 육안 검사로 특성규명된다. 이들은 응집물 또는 침전물이 없는 희끄무레한 반투명 용액일 것이다. 지질-나노입자의 입자 크기 및 입자 크기 분포는, 예를 들어, Malvern Zetasizer Nano ZS(Malvern, USA)를 이용한 광 분산에 의해 측정될 수 있다. 입자는 약 20 내지 300 nm, 예를 들어, 40 내지 100 nm의 크기일 것이다. 입자 크기 분포는 단봉(unimodal)일 것이다. 제형 내의 전체 dsRNA 농도, 뿐만 아니라 엔트래핑된 분획은 염료 배제 검정을 이용하여 평가된다. 제형화된 dsRNA의 샘플은 제형 분쇄 계면활성제, 예를 들어, 0.5% Triton-X100의 존재 또는 부재하에서 RNA-결합 염료, 예를 들어, Ribogreen(Molecular Probes)과 함께 인큐베이션될 수 있다. 제형에서의 전체 dsRNA는 표준 곡선과 비교한, 계면활성제를 함유하는 샘플로부터의 신호에 의해 결정될 수 있다. 엔트랩핑된 분획은 전체 dsRNA 함량으로부터 "부재" dsRNA 함량(계면활성제의 부재하에서의 신호에 의해 측정됨)을 공제함으로써 결정된다. 엔트랩핑된 dsRNA의 퍼센트는 통상적으로 85% 초과이다. SNALP 제형에 대해, 입자 크기는 적어도 30 nm, 적어도 40 nm, 적어도 50 nm, 적어도 60 nm, 적어도 70 nm, 적어도 80 nm, 적어도 90 nm, 적어도 100 nm, 적어도 110 nm, 및 적어도 120 nm이다. 적합한 범위는 통상적으로 대략 적어도 50 nm 내지 대략 적어도 110 nm, 대략 적어도 60 nm 내지 대략 적어도 100 nm, 또는 대략 적어도 80 nm 내지 대략 적어도 90 nm이다.

[0740] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 미립자, 나노입자, 물 또는 비수성 매질 중 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 샤세(sachet), 정제 또는 소형 정제(minitablet)를 포함한다. 증점제, 착향제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합체가 요망될 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 제형은 본 발명에서 특정된 dsRNA가 하나 이상의 침투 향상제 계면활성제 및 킬레이트제와 함께 투여되는 것이다. 적합한 계면활성제는 지방산 및/또는 이의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 이의 염을 포함한다. 적합한 담즙산/염은 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산(glucholic acid), 글리콜산(glycholic acid), 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 소듐 글리코디하이드로푸시데이트를 포함한다. 적합한 지방산은 아라키돈산, 운데칸산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염(예를 들어, 소듐)을 포함한다. 일부 구현예에서, 침투 향상제의 조합물, 예를 들어, 담즙산/염과 조합된 지방산/염이 사용된다. 한 예시적 조합물은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 소듐 염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특정된 DsRNA는 분무되는 건조 입자를 포함하는 과립 형태로 경구 전달될 수 있거나, 복합체화되어 미세입자 또는 나노입자를 형성할 수 있다. DsRNA 복합체화

작용제는 폴리-아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리이민, 폴룰란(pollulan), 셀룰로스 및 전분을 포함한다. 적합한 복합체화 작용제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-리신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스퍼민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예를 들어, p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-덱스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA)), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA에 대한 경구 제형 및 이의 제조는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 6,887,906호, 미국 공개 20030027780호, 및 미국 특허 6,747,014호에 상세히 기재되어 있다.

[0741] 비경구, 실질내(뇌로의 투여), 수막강내, 뇌실내 또는 간내 투여를 위한 조성물 및 제형은 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제, 비제한적인 예로, 침투 향상제, 담체 화합물 및 다른 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 또한 함유할 수 있는 멸균 수용액을 포함할 수 있다.

[0742] 본 발명의 약학적 조성물은, 비제한적인 예로, 용액, 에멀젼, 및 리포솜-함유 제형을 포함한다. 이들 조성물은 미리형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다.

[0743] 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있는 본 발명에서 특정된 약학적 제형은 약학 산업에서 널리 공지된 통상적인 기술에 따라 제조될 수 있다. 이러한 기술은 활성 성분과 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)을 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 충분하게 회합시킨 후, 필요시 제품을 성형시킴으로써 제조된다.

[0744] 본 발명에서 특정된 조성물은 많은 가능한 투여 형태, 비제한적인 예로, 정제, 캡슐, 겔 캡슐, 액체 시럽, 연성 겔, 좌약, 및 관장제 중 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합된 매질의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0745] **추가 제형**

[0746] 에멀젼

[0747] 본 발명의 조성물은 에멀젼으로 제조되고 제형화될 수 있다. 에멀젼은 통상적으로 0.1 ㎛ 직경을 보통 초과하는 비말 형태의 또 다른 액체에 분산된 한 액체의 이종성 시스템이다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301 참조). 에멀젼은 종종 서로 충분히 혼합되고 분산된 2개의 비혼화성 액체 상을 포함하는 2상 시스템이다. 일반적으로, 에멀젼은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류일 수 있다. 수성상이 벌크 유성상으로의 미세한 비말로 미세하게 나누어지고 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀젼으로 언급된다. 대안적으로, 유성상이 벌크 수성상으로의 미세한 비말로 미세하게 나누어지고 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀젼으로 언급된다. 에멀젼은 분산된 상에 더하여 추가 성분, 및 수성상 또는 유성상 중 용액으로 제공되거나, 별개의 상으로 자체로 제공될 수 있는 활성 약물을 함유할 수 있다. 약학적 부형제, 예를 들어, 유화제, 안정화제, 염료, 및 항산화제가 또한 필요시 에멀젼에 제공될 수 있다. 약학적 에멀젼은 또한, 예를 들어, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀젼의 경우에서와 같이 2개보다 많은 상으로 구성된 다중 에멀젼일 수 있다. 상기 복합체 제형은 종종 간단한 2원 에멀젼이 제공하지 않는 특정한 장점을 제공한다. o/w 에멀젼의 개별적 오일 비말이 작은 물 비말을 둘러싸는 다중 에멀젼이 w/o/w 에멀젼을 구성한다. 마찬가지로, 유성 연속 상 내에서 안정화된 물의 소구체 내에서 둘러싸인 오일 비말의 시스템이 o/w/o 에멀젼을 제공한다.

[0748] 에멀젼은 열역학적 안정성이 거의 없거나 없는 것을 특징으로 한다. 종종, 에멀젼의 분산되거나 불연속적인 상이 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되고, 유화제의 사용 또는 제형의 점도를 통해 상기 형태로 유지된다. 에멀젼의 상 중 어느 상이든 에멀젼-유형 연고 베이스 및 크림의 경우에서와 같이 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀젼을 안정화시키는 다른 수단은 에멀젼의 어느 상으로 통합될 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 합성 계면활성제, 자연 발생 유화제, 흡수 베이스, 및 미세하게 분산된 고체의 4개의 부류로 넓게 분류될 수 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조).

[0749] 표면활성제로도 공지된 합성 계면활성제는 에멀젼의 제형에서 광범위하게 적용되며, 이는 문헌에 개관되어 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199 참조). 계면활성제는 통상적으로 양쪽성이고, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성 특성의 비는 친수성/친유성 균형(HLB)으로 명명되었으며, 이는 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 있어서 가치있는 도구이다. 계면활성제는 친수성 기의 특성을 기초로 하여 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성으로 상이한 부류로 분류될 수 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285 참조).

[0750] 에멀젼 제형에서 사용되는 자연 발생 유화제는 라놀린, 밀랍, 포스파티드, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 베이스는 무수 라놀린 및 친수성 광유와 같이 이들이 이들의 반고체 경도를 유지하면서 w/o 에멀젼을 형성시키기 위해 물을 흡수할 수 있도록 하는 친수성 특성을 갖는다. 미세하게 나누어진 고체가 또한, 특히 계면활성제와 조합되고, 점성 제조물 내에서 우수한 유화제로 사용되어 왔다. 이들은 극성 무기 고체, 예를 들어, 중금속 하이드록시드, 비팽윤 점토, 예를 들어, 벤토나이트, 애타풀자이트(attapulgite), 헥토라이트, 카올린, 몬모릴로나이트, 콜로이드 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 안료 및 비극성 고체, 예를 들어, 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트를 포함한다.

[0751] 매우 다양한 비-유화 물질이 또한 에멀젼 제형에 포함되며, 이들은 에멀젼의 특성에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알콜, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제를 포함한다(Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

[0752] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드는 자연 발생 검(gum) 및 합성 중합체, 예를 들어, 다당류(예를 들어, 아카시아, 아가, 알긴산, 카라기난(carrageenan), 구아 검, 카라야 검(karaya gum), 및 트래거캔쓰(tragacanth)), 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 및 카르복시프로필셀룰로스), 및 합성 중합체(예를 들어, 카르보머, 셀룰로스 에테르, 및 카르복시비닐 중합체)를 포함한다. 이들은 물 내에서 분산되거나 팽창하여, 분산된-상 비말 주위에 강한 계면 필름을 형성시키고, 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀젼을 안정화시키는 콜로이드 용액을 형성시킨다.

[0753] 에멀젼은 종종 미생물의 성장을 용이하게 도울 수 있는 다수의 성분, 예를 들어, 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 포스파티드를 함유하므로, 이들 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀젼 제형에 포함되는 일반적으로 사용되는 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 벤즈알코늄 클로라이드, p-하이드록시벤조산의 에스테르, 및 붕산을 포함한다. 제형의 황폐를 방지하기 위해 항산화제가 또한 에멀젼 제형에 일반적으로 첨가된다. 사용되는 항산화제는 자유 라디칼 제거제, 예를 들어, 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 또는 환원제, 예를 들어, 아스코르브산 및 소듐 메타바이설파이트, 및 항산화제 상승작용제, 예를 들어, 시트르산, 타르타르산, 및 레시틴일 수 있다.

[0754] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀젼 제형의 적용 및 이들의 제조 방법은 문헌에 개관되어 있다(예를

들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조). 제형화의 용이성, 뿐만 아니라 흡수로부터의 효능 및 생체이용률의 입장으로 인해, 경구 전달을 위한 에멀젼 제형이 매우 다양하게 사용되어 왔다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조). 광유 베이스 설사제, 지용성 비타민 및 고지방 영양 제조물이 특히 o/w 에멀젼으로서 일반적으로 투여되는 물질이다.

[0755] 본 발명의 한 구현예에서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀젼으로 제형화된다. 마이크로에멀젼은 단일 광학적으로 등방성이고, 열역학적으로 안정적인 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성의 시스템으로 정의될 수 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245 참조). 통상적으로, 마이크로에멀젼은 먼저 계면활성제 수용액에 오일을 분산시킨 후, 충분한 양의 네 번째 성분, 일반적으로 중간 사슬-길이 알콜을 첨가하여 투명한 시스템을 형성시킴으로써 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀젼은 또한 표면-활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정적이고, 등방성의 투명한 분산액으로 기재되어 왔다(Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). 마이크로에멀젼은 일반적으로 오일, 물, 계면활성제, 보조계면활성제 및 전해질을 포함하는 3개 내지 5개의 성분의 조합을 통해 제조된다. 마이크로에멀젼이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형인지의 여부는 사용되는 오일 및 계면활성제의 특성, 및 계면활성제 분자의 극성 머리 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적 패킹에 좌우된다(Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

[0756] 상태도(phase diagram)를 이용한 현상학적 방법이 광범위하게 연구되었고, 마이크로에멀젼을 제형화시키는 방법의 당업자에 대한 광범위한 지식을 발생시켰다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335 참조). 통상적인 에멀젼에 비해, 마이크로에멀젼은 자연적으로 형성되는 열역학적으로 안정적인 비말의 제형화에서 수-불용성 약물을 용해화시키는 장점을 제공한다.

[0757] 마이크로에멀젼의 제조에서 사용되는 계면활성제는 단독이거나 보조계면활성제와 조합된 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올레에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올레에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레에이트(DAO750)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보조계면활성제, 보통 단쇄 알콜, 예를 들어, 에탄올, 1-프로판올, 및 1-부탄올은 계면활성제 필름으로 침투하고, 그 결과로서 계면활성제 분자 사이에서 생성된 빈 공간으로 인해 무질서한 필름을 생성시킴으로써 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 마이크로에멀젼은 보조계면활성제의 사용 없이 제조될 수 있고, 알콜을 함유하지 않는 자가-에멀젼화 마이크로에멀젼 시스템이 당분야에 공지되어 있다. 수성상은 통상적으로 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 오일상은 물질, 예를 들어, Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세라이드, 폴리옥시에틸화된 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알콜, 폴리글리콜화된 글리세라이드, 포화 폴리글리콜화된 C8-C10 글리세라이드, 식물성 오일 및 실리콘 오일을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0758] 마이크로에멀젼은 약물 용해화 및 약물의 향상된 흡수의 관점으로부터 특히 흥미롭다. 펩티드를 포함하는 약물

의 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 지질 기반 마이크로에멀젼(o/w 및 w/o 둘 모두)이 제안되었다(예를 들어, U.S. Patent Nos. 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205 참조). 마이크로에멀젼은 개선된 약물 용해화, 효소 가수분해로부터 약물의 보호, 막 유동성 및 침투성에서의 계면활성제-유도 변화로 인한 약물 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 투여 형태에 비한 경구 투여의 용이성, 개선된 임상 효능, 및 감소된 독성의 장점을 제공한다(예를 들어, U.S. Patent Nos. 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143 참조). 종종, 마이크로에멀젼은, 이들의 성분이 주위 온도에서 함께 모이는 경우에 자연적으로 형성될 수 있다. 이는 열불안정성 약물, 펩티드 또는 iRNA를 제형화하는 경우에 특히 유리할 수 있다. 마이크로에멀젼은 또한 미용 및 약학적 적용 둘 모두에서 활성 성분의 경피 전달에서 효과적이다. 본 발명의 마이크로에멀젼 조성물 및 제형이 위장관으로부터의 iRNA 및 핵산의 증가된 전신 흡수를 촉진할 뿐만 아니라, iRNA 및 핵산의 국소 세포 흡수를 개선시킬 것이 예상된다.

[0759] 본 발명의 마이크로에멀젼은 또한 제형의 특성을 개선시키고, 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시키기 위해, 추가 성분 및 첨가제, 예를 들어, 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔(Labrasol), 및 침투 향상제를 함유할 수 있다. 본 발명의 마이크로에멀젼에서 사용되는 침투 향상제는 5개의 광범위한 부류인 계면활성제, 지방산, 담즙산, 킬레이트제, 및 비-킬레이트화 비-계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). 상기 부류 각각은 하기에 논의된다.

[0760] 침투 향상제

[0761] 한 구현예에서, 본 발명은 동물의 피부로의 핵산, 특히 iRNA의 효과적인 전달을 수행하기 위해 다양한 침투 향상제를 이용한다. 대부분의 약물은 이온화된 형태 및 비이온화된 형태 둘 모두로 용액 중에 존재한다. 그러나, 보통 지질 용해성 또는 친지질성 약물만이 세포막을 용이하게 가로지른다. 가로질러지는 막이 침투 향상제로 처리되는 경우 비-친지질성 약물도 세포막을 가로지를 수 있는 것으로 밝혀졌다. 세포막을 가로지르는 비-친지질성 약물의 확산을 돕는 것에 더하여, 침투 향상제는 또한 친지질성 약물의 침투성을 향상시킨다.

[0762] 침투 향상제는 5개의 광범위한 부류, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산, 킬레이트제, 및 비-킬레이트화 비-계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조). 침투 향상제의 상기 언급된 부류 각각은 하기에 매우 상세히 기재된다.

[0763] *계면활성제*: 본 발명과 관련하여, 계면활성제(또는 "표면-활성제")는 수용액에 용해되는 경우, 점막을 통한 iRNA의 흡수가 향상되는 결과와 함께 용액의 표면 장력 또는 수용액과 또 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시키는 화학적 존재물이다. 담즙산 염 및 지방산에 더하여, 상기 침투 향상제는, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예를 들어, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조); 및 퍼플루오계 에멀젼(perfluorochemical emulsions), 예를 들어, FC-43(Takahashi *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252 참조)을 포함한다.

[0764] *지방산*: 침투 향상제로 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체는, 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데칸산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인 (1-모노올레오일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 이들의 C_{1-20} 알킬 에스테르(예를 들어, 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 이들의 모노- 및 디-글리세라이드(즉, 올레에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀레에이트 등)을 포함한다(예를 들어, Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654 참조).

[0765] *담즙산 염*: 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(예를 들어, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935 참조). 다양한 자연 담즙산 염, 및 이들의 합성 유도

체가 침투 향상제로 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산 염"은 담즙의 자연 발생 성분 중 임의의 성분뿐만 아니라 이들의 합성 유도체 중 임의의 유도체를 포함한다. 적합한 담즙산 염은, 예를 들어, 콜산(또는 이의 약학적으로 허용되는 소듐 염, 소듐 콜레이트), 데하이드로콜산(소듐 데하이드로콜레이트), 데옥시콜산(소듐 데옥시콜레이트), 글루콜산(소듐 글루콜레이트), 글리콜산(소듐 글리코콜레이트), 글리코데옥시콜산(소듐 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(소듐 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(소듐 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜산(소듐 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트(STDHF), 소듐 글리코디하이드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)를 포함한다(예를 들어, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583 참조).

[0766] *킬레이트제*: 본 발명과 관련하여 사용되는 킬레이트제는 점막을 통한 iRNA의 흡수가 향상되는 결과와 함께, 용액으로부터의 금속 이온과 함께 복합체를 형성함으로써 용액으로부터의 금속 이온을 제거하는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 침투 향상제로서의 용도와 관련하여, 킬레이트제는 대부분의 특성규명된 DNA 뉴클레아제가 촉매작용을 위해 2가 금속 이온을 필요로 하고, 이에 따라 킬레이트제에 의해 억제됨에 따라 DNase 억제제로서 또한 작용하는 추가 장점을 갖는다(Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). 적합한 킬레이트제는 디소듐 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예를 들어, 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레트-9 및 β-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(에나민)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다(예를 들어, Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51 참조).

[0767] *비-킬레이트화 비-계면활성제*: 본원에서 사용되는 바와 같은, 비-킬레이트화 비-계면활성제 침투 향상제 화합물은 킬레이트제 또는 계면활성제로서 무의미한 활성을 나타내지만, 그럼에도 불구하고 앨리멘터리 뮤코사(alimentary mucosa)를 통해 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예를 들어, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33 참조). 이러한 부류의 침투 향상제는, 예를 들어, 불포화 사이클릭 우레아, 1-알킬- 및 1-알케닐아자사이클로-알카논 유도체(Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); 및 비-스테로이드 항-염증제, 예를 들어, 디클로페낙 소듐, 인도메타신 및 페닐부타존(Yamashita *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626)을 포함한다.

[0768] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 작용제가 또한 본 발명의 약학적 조성물 및 다른 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 양이온성 지질, 예를 들어, 리포펙틴(Junichi *et al.*, U.S. Pat. No. 5,705,188), 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다가양이온성 분자, 예를 들어, 폴리리신(Lollo *et al.*, PCT Application WO 97/30731)이 또한 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 공지되어 있다. 시판되는 트랜스펙션 시약의 예는, 예를 들어, 특히 Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™(Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™(Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™(Invitrogen; Carlsbad, CA), X-tremeGENE Q2 트랜스펙션 시약(Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), DOTAP 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), 또는 Fugene(Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® 시약(Promega; Madison, WI), TransFast™ 트랜스펙션 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-20 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-50 시약(Promega; Madison, WI), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, France), TransPass[a] D1 트랜스펙션 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™(Invivogen; San Diego, CA, USA), PerFectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER

2 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect(Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect(Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR(B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR(B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), 또는 HiFect™(B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)을 포함한다.

[0769] 투여된 핵산의 침투를 향상시키기 위해 글리콜, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 피롤, 예를 들어, 2-피롤, 아존, 및 테르펜, 예를 들어, 리모넨 및 멘톤을 포함하는 다른 작용제가 사용될 수 있다.

[0770] 담체

[0771] 본 발명의 특정 조성물은 또한 제형 내에 담체 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "담체 화합물" 또는 "담체"는 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 갖지 않음)이지만, 예를 들어, 생물학적 활성 핵산을 붕괴시키거나, 순환으로부터 이의 제거를 촉진시킴으로써 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생체이용률를 감소시키는 생체내 방법에 의해 핵산으로 인지되는 핵산 또는 이의 유사체를 나타낼 수 있다. 핵산 및 담체 화합물(통상적으로, 담체 화합물은 과량)의 공동투여는 추정상 공통의 수용체에 대한 담체 화합물과 핵산 사이의 경쟁으로 인해 간, 신장 또는 다른 순환외 저장소에서 회수되는 핵산의 양의 실질적 감소를 발생시킬 수 있다. 예를 들어, 간 조직에서의 부분적인 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는, 폴리이노신산, 덱스트란 설페이트, 폴리시티드산(polycytidic acid) 또는 4-아세트아미도-4'이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 함께 공동투여되는 경우에 감소될 수 있다(Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

[0772] 부형제

[0773] 담체 화합물과 대조적으로, "약학적 담체" 또는 "부형제"는 동물에게 하나 이상의 핵산을 전달하기 위한 약학적으로 허용되는 용매, 현탁제 또는 임의의 다른 약학적으로 비활성인 비히클이다. 부형제는 액체이거나 고체일 수 있고, 핵산 및 제공된 약학적 조성물의 다른 성분과 조합되는 경우에 요망되는 벌크, 경도 등을 제공하기 위해 의도하는 계획된 투여 방식에 따라 선택된다. 통상적인 약학적 담체는 결합제(예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 등); 충전제(예를 들어, 락토스 및 다른 당, 미정질 셀룰로스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 하이드로겐 포스페이트 등); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탤크, 실리카, 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 스테아르산, 금속 스테아레이트, 수소처리된 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 등); 붕해제(예를 들어, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 등)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0774] 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제형화하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 탤크, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0775] 핵산의 국소 투여를 위한 제형은 멸균 및 비-멸균 수용액, 통상적인 용매, 예를 들어, 알콜 중 비-수성 용액, 또는 액체 또는 고체 오일 베이스 중 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.

[0776] 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 탤크, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0777] 기타 성분

[0778] 본 발명의 조성물은 당분야에서 확립된 사용 수준으로 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 보조 성분을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 추가의 상용성인 약학적으로 활성인 물질, 예를 들어, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제를 함유할 수 있거나, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화시키는데 유용한 추가 물질, 예를 들어, 염료, 착향제, 보존제, 항산화제, 유백제, 증점제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 그러나, 상기 물질은 첨가되는 경우 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해하지 않아야 한다. 상기 제형은 멸균될 수 있고, 요망시, 제형의 핵산(들)과 유해하게 상호작용하

지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 착향제 및/또는 방향성 물질 등과 혼합될 수 있다.

[0779] 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0780] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특정된 약학적 조성물은, (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메커니즘에 의해 작용하는 하나 이상의 생물학적 작용제를 포함한다. 상기 생물학적 작용제의 예는 ALAS1 및 적어도 하나의 ALAS1 결합 파트너의 상호작용을 방해하는 작용제를 포함한다.

[0781] 상기 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%에 대해 치사성인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지표이며, 이는 비 LD50/ED50로 표현될 수 있다. 높은 치료 지표를 나타내는 화합물이 통상적이다.

[0782] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 획득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 일정 범위의 투여량을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 본 발명에서 특정된 조성물의 투여량은 일반적으로 거의 독성이 없거나 독성이 없는 ED50을 포함하는 일정 범위의 순환 농도 내에 놓여 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 다양할 수 있다. 본 발명에서 특정된 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효 용량은 먼저 세포 배양 검정으로부터 측정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정되는 바와 같은 IC50(즉, 증상의 최대-절반 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 화합물 또는 적절한 경우 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도를 달성(예를 들어, 폴리펩티드의 감소된 농도를 달성)하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 상기 정보는 인간에서 유용한 용량을 더욱 정확히 결정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0783] 상기 논의된 바와 같은 이들의 투여에 더해, 본 발명에서 특정된 iRNA는 ALAS1 발현과 관련된 질병 또는 장애의 치료에서 효과적인 다른 공지된 작용제와 함께 투여될 수 있다. 임의의 사건에서, 투여 의사는 당분야에 공지되거나 본원에 기재된 효능의 표준 수단을 이용하여 관찰된 결과를 기초로 하여 iRNA의 양 및 시기를 조정할 수 있다.

[0784] **ALAS1 유전자의 발현과 관련된 질병을 치료하기 위한 방법**

[0785] 본 발명은 특히 ALAS1 발현을 억제하고/하거나 ALAS1 발현과 관련된 질병, 장애, 또는 병리학적 과정을 치료하기 위한 ALAS1을 표적으로 하는 iRNA의 용도에 관한 것이다.

[0786] 본원에서 사용되는 "ALAS1 발현과 관련된 장애", "ALAS1 발현과 관련된 질병", "ALAS1 발현과 관련된 병리학적 과정" 등은 ALAS1 발현이 변경(예를 들어, 상승)되거나, 하나 이상의 포르피린의 수준이 변경(예를 들어, 상승)되거나, 헴 생합성 경로(포르피린 경로) 내의 하나 이상의 효소의 수준 또는 활성이 변경되는 임의의 질환, 장애, 또는 질병, 또는 헴 생합성 경로에서 병리학적 변화를 발생시키는 다른 메커니즘을 포함한다. 예를 들어, ALAS1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 이의 조합물이 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 또는 PBG)의 수준이 상승되는 질환(예를 들어, 특정 포르피린증), 또는 헴 생합성 경로의 효소에서 결함이 존재하는 질환(예를 들어, 특정 포르피린증)의 치료에 사용될 수 있다. ALAS1 발현과 관련된 장애는, 예를 들어, X-연관 철적모구 빈혈(XLSA), ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(도스 포르피린증), 급성 간헐 포르피린증(AIP), 선천성 적혈구 조혈성 포르피린증, 지연피부포르피린증, 유전코프로포르피린증(코프로포르피린증), 혼합 포르피린증, 적혈구형성 프로토포르피린증(EPP), 및 영아의 일과성 적혈구포르피린증을 포함한다.

[0787] 본원에서 사용되는 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물, 예를 들어, 포유동물을 포함한다. 포유동물은, 예를 들어, 설치류(예를 들어, 래트 또는 마우스) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이)일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0788] 일부 구현예에서, 대상체는 ALAS1 발현과 관련된 장애로부터 고통받거나(예를 들어, 포르피린증으로 진단된 적이 있거나 포르피린증의 하나 이상의 증상으로부터 고통받는 대상체이고, 포르피린증과 관련된 돌연변이의 보인자임), ALAS1 발현과 관련된 장애가 발생할 위험이 있다(예를 들어, 포르피린증의 가족력을 갖는 대상체, 또는 포르피린증과 관련된 유전적 돌연변이의 보인자인 대상체).

[0789] 급성 간성 포르피린증을 포함하는 포르피린증의 분류는, 예를 들어, 문헌[Balwani, M. & Desnick, R.J., *Blood*, 120(23), published online as Blood First Edition paper, July 12, 102; DOI 10.1182/blood-2012-

05-423186]에 기재되어 있다. 문헌[Balwain & Desnick]에 기재된 바와 같이, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP)은 보통염색체 우성 포르피린증이고, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP)은 보통염색체 열성이다. 드문 경우로, AIP, HCP, 및 VP는 동종접합 우성 형태로 발생한다. 또한, 단일 간 피부 포르피린증인 지연 피부 포르피린증(PCT)의 드문 동종접합 열성 형태가 존재하며, 이는 간적혈구조혈포르피린증으로도 공지되어 있다. 상기 포르피린증의 임상 및 실험실 특징이 하기 표 11에 기재되어 있다.

[0790] [표 11] 인간 간성 포르피린증: 임상 및 실험실 특징

포르피린증	결핍 효소	유전	주요 증상, NV 또는 CP	효소 활성, 정상의 %	증가된 포르피린 전구체 및/또는 포르피린*		
					적혈구	소변	대변
급성 간성 포르피린증							
ADP	ALA-탈수효소	AR	NV	~5	Zn-프로토포르피린	ALA, 코프로포르피린 III	–
AIP	HMB-신타제	AD	NV	~50	–	ALA, PBG, 유로포르피린	–
HCP	COPRO-옥시다제	AD	NV 및 CP	~50	–	ALA, PBG, 코프로포르피린 III	코프로포르피린 III
VP	PROTO-옥시다제	AD	NV 및 CP	~50	–	ALA, PBG 코프로포르피린 III	코프로포르피린 III, 프로토포르피린
간성 피부 포르피린증							
PCT	URO-데카르복실라제	산발적 또는 AD	CP	<20	–	유로포르피린, 7-카르복실레이트 포르피린	유로포르피린, 7-카르복실레이트 포르피린

AR은 보통염색체 열성을 나타냄; AD, 보통염색체 우성; NV, 신경내장; CP, 피부 감광성; 및 –, 적용가능하지 않음.

[0791] *진단에 중요할 수 있는 증가.

[0792] 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, 간성 포르피린증, 예를 들어, AIP, HCP, VP, ADP, 또는 간적혈구조혈포르피린증을 갖거나, 이들이 발생할 위험이 있다.

[0793] 일부 구현예에서, 포르피린증은 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), 및 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP)으로부터 선택된 급성 간성 포르피린증이다.

[0794] 일부 구현예에서, 포르피린증은 이중 포르피린증, 예를 들어, 적어도 2개의 포르피린증이다. 일부 구현예에서, 이중 포르피린증은 급성 간헐 포르피린증(AIP), 유전코프로포르피린증(HCP), 혼합 포르피린증(VP), 및 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증(ADP)으로부터 선택된 2개 이상의 포르피린증을 포함한다.

[0795] 일부 구현예에서, 포르피린증은 동종접합 우성 간성 포르피린증(예를 들어, 동종접합 우성 AIP, HCP, 또는 VP) 또는 간적혈구조혈포르피린증이다. 일부 구현예에서, 포르피린증은 AIP, HCP, VP, 또는 간적혈구조혈포르피린증, 또는 이들의 조합(예를 들어, 이중 포르피린증)이다. 구현예에서, AIP, HCP, 또는 VP는 이종접합 우성 또는 동종접합 우성이다.

[0796] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, ADP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 이는 ALA 및/또는 코프로포르피린 III의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 소변 수준)을 나타낸다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, ADP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 이는 적혈구 Zn-프로토포르피린의 상승된 수준을 나타낸다.

[0797] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 이는 ALA, PBG, 및/또는 유로포르피린의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 소변 수준)을 나타낸다.

[0798] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, HCP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 이는 ALA, PBG, 및/또는 코프로포르피린 III의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 소변 수준)을 나타낸다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, HCP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 코프로포르피린 III의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 대변 수준)을 나타낸다.

[0799] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, VP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, ALA, PBG, 및/또는 코

프로포르피린 III의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 소변 수준)을 나타낸다.

[0800] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, HCP를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 코프로포르피린 III 및/또는 프로토포르피린의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 대변 수준)을 나타낸다.

[0801] 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, PCT(예를 들어, 간적혈구조혈포르피린증)를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 유로포르피린 및/또는 7-카르복실레이트 포르피린의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 소변 수준)을 나타낸다. 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, PCT(예를 들어, 간적혈구조혈포르피린증)를 갖거나 이들이 발생할 위험이 있고, 유로포르피린 및/또는 7-카르복실레이트 포르피린의 상승된 수준(예를 들어, 상승된 대변 수준)을 나타낸다.

[0802] 포르피린증과 관련된 돌연변이는 헴 생합성 경로(포르피린 경로) 내의 효소를 인코딩하는 유전자 또는 헴 생합성 경로 내의 유전자의 발현을 변경시키는 유전자에서의 임의의 돌연변이를 포함한다. 많은 구현예에서, 대상체는 포르피린 경로의 효소에서의 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, ALA 탈수효소 또는 PBG 데아미나제에서의 돌연변이)를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 포르피린증(예를 들어, AIP, ALA 탈수효소 결핍 포르피린증)으로부터 고통받는다.

[0803] 일부 경우에, 급성 간성 포르피린증(예를 들어, AIP)을 갖는 환자, 또는 급성 간성 포르피린증(예를 들어, AIP)과 관련된 돌연변이를 갖지만 무증상인 환자는 건강한 개체에 비해 상승된 ALA 및/또는 PBG 수준을 갖는다. 예를 들어, 문헌[Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007]을 참조하라. 이러한 경우, ALA 및/또는 PBG의 수준은 환자가 발작을 경험하지 않거나, 발작을 경험한 적이 없는 경우에도 상승될 수 있다. 일부 상기 경우에, 환자는 달리 완전히 무증상이다. 일부 상기 경우에, 환자는 동통, 예를 들어, 만성 동통(예를 들어, 만성 신경병증성 동통)일 수 있는 신경병증성 동통으로부터 고통받는다. 일부 경우에, 환자는 신경병증을 갖는다. 일부 경우에, 환자는 진행 신경병증을 갖는다.

[0804] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체는 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는다. 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준은 당분야에 공지된 방법 또는 본원에 기재된 방법을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 소변 및 혈장 ALA 및 PBG 수준뿐만 아니라 소변 및 혈장 포르피린 수준을 평가하는 방법은 전체내용이 본원에 포함되는 문헌[Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; 및 Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007]에 개시되어 있다.

[0805] 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증의 동물 모델, 예를 들어, 포르피린증의 마우스 모델(예를 들어, 문헌[Lindberg et al. Nature Genetics, 12: 195-199, 1996]에 기재된 바와 같은 돌연변이 마우스)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 포르피린증을 갖거나 포르피린증이 발생할 위험이 있는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증의 급성 발작을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 발작을 경험한 적이 없다. 일부 구현예에서, 환자는 만성 동통으로 고통받는다. 일부 구현예에서, 환자는 신경 손상을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 EMG 변화 및/또는 신경 전달 속도에서의 변화를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 무증상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증이 발생할 위험이 있고(예를 들어, 포르피린증과 관련된 유전자 돌연변이를 가짐), 무증상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 급성 발작을 경험한 적이 있으나, 치료시에는 무증상이다.

[0806] 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증이 발생할 위험이 있고, 포르피린증의 발생을 예방하기 위해 예방적으로 치료된다. 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 예방 치료는 사춘기에 시작한다. 일부 구현예에서, 치료는 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준(예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준)을 낮춘다. 일부 구현예에서, 치료는 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준의 발생을 예방한다. 일부 구현예에서, 치료는 포르피린증과 관련된 증상, 예를 들어, 동통 또는 신경 손상의 발생을 예방하거나, 포르피린증과 관련된 증상, 예를 들어, 동통 또는 신경 손상의 빈도 또는 중증도를 감소시킨다.

[0807] 일부 구현예에서, 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 수준은, 예를 들어, 대상체로부터의 혈장 또는 소변의 샘플 내에서 상승된다. 일부 구현예에서, 대상체에서의 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 수준은 대상체로부터의 샘플 내의 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 절대 수준을 기초로 하여 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체에서의 포르피린 또는 포르피린

전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 수준은 대상체로부터의 샘플 내의 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 상대 수준을 기초로 하여 평가된다. 일부 구현예에서, 상대 수준은 대상체로부터의 샘플 내의 또 다른 단백질 또는 화합물의 수준, 예를 들어, 크레아티닌의 수준에 비한 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 소변 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플은 대변 샘플이다.

[0808] 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준은, 예를 들어, 대상체가 참조 값보다 크거나, 참조 값보다 크거나 동일한 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준(예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 혈장 또는 소변 수준)을 가짐을 나타냄으로써 확립될 수 있다. 포르피린증의 치료에 전문적인 의사는 포르피린증을 진단하기 위한 목적을 위해 또는 대상체가 포르피린증이 발생할 위험이 있는지의 여부, 예를 들어, 대상체가 급성 발작 또는 포르피린증과 관련된 병리, 예를 들어, 만성 동통(예를 들어, 신경병증성 동통) 및 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)의 경향이 있을 수 있는지의 여부를 결정하기 위해, 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 수준이 상승되는지의 여부를 결정할 수 있을 것이다.

[0809] 본원에서 사용되는 "참조 값"은 대상체가 질병 상태가 아닌 경우에 대상체로부터의 값, 또는 정상 또는 건강한 대상체로부터의 값, 또는 참조 샘플 또는 집단, 예를 들어, 정상 또는 건강한 대상체의 그룹(예를 들어, 포르피린증과 관련된 돌연변이를 갖지 않는 대상체의 그룹 및/또는 포르피린증과 관련된 증상으로부터 고통받지 않는 대상체의 그룹)으로부터의 값을 나타낸다.

[0810] 일부 구현예에서, 참조 값은 동일 개체에서의 질병전 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 샘플 또는 집단에서의 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 샘플 또는 집단에서의 평균 또는 중간 값이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 샘플 또는 집단에서 평균을 초과하는 2개의 표준 편차인 값이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 샘플 또는 집단에서의 평균을 초과하는 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 또는 5의 표준 편차인 값이다.

[0811] 일부 구현예에서, 대상체가 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖는 경우, 대상체는 참조 값보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 큰 ALA 및/또는 PBG의 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 참조 값보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 또는 10배 더 큰 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준을 갖는다.

[0812] 일부 구현예에서, 참조 값은 참조 상한이다. 본원에서 사용되는 "참조 상한"은 참조 샘플 또는 집단, 예를 들어, 정상(예를 들어, 야생형) 또는 건강한 개체, 예를 들어, 포르피린증과 관련된 유전적 돌연변이를 갖지 않는 개체 및/또는 포르피린증으로 고통받지 않는 개체의 그룹에 대해 95%의 신뢰 구간의 상한인 수준을 나타낸다. 따라서, 참조 하한은 동일한 95% 신뢰 구간의 하한인 수준을 나타낸다.

[0813] 대상체가 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 상승된 수준, 예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준을 갖는 일부 구현예에서, 상기 수준은 참조 값, 예를 들어, 참조 상한의 2배, 3배, 4배, 또는 5배 더 크거나 동일하다. 일부 구현예에서, 대상체는 참조 상한보다 4배 더 큰 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 소변 수준을 갖는다.

[0814] 일부 구현예에서, 참조 값은 문헌[Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006 또는 Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007]에 제공된 값이다. 일부 구현예에서, 참조 값은 문헌[Sardh et al.]의 표 1에 제공된 값이다.

[0815] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이고, 4.8 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나 동일한 PBG의 소변 수준을 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이고, 약 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 PBG의 소변 수준을 갖는다.

[0816] 구현예에서, 혈장 PBG에 대한 참조 값은 0.12 μmol/ℓ이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 0.10 μmol/ℓ, 0.12 μmol/ℓ, 0.24 μmol/ℓ, 0.36 μmol/ℓ, 0.48 μmol/ℓ, 또는 0.60 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 PBG 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 0.48 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 PBG의 혈장 수준을 갖는다.

[0817] 구현예에서, 소변 PBG에 대한 참조 값은 1.2 mmol/mol 크레아티닌이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 1.0 mmol/mol 크레아티닌, 1.2 mmol/mol 크레아티닌, 2.4 mmol/mol 크레아티닌, 3.6 mmol/mol 크레아티닌, 4.8 mmol/mol 크레아티닌, 또는 6.0 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 PBG 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 4.8 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 PBG의 소변

수준을 갖는다.

[0818] 구현예에서, 혈장 ALA에 대한 참조 값은 0.12 μmol/ℓ이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 0.10 μmol/ℓ, 0.12 μmol/ℓ, 0.24 μmol/ℓ, 0.36 μmol/ℓ, 0.48 μmol/ℓ, 또는 0.60 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 ALA 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 0.48 μmol/ℓ보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 ALA 수준을 갖는다.

[0819] 구현예에서, 소변 ALA에 대한 참조 값은 3.1 mmol/mol 크레아티닌이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 2.5 mmol/mol 크레아티닌, 3.1 mmol/mol 크레아티닌, 6.2 mmol/mol 크레아티닌, 9.3 mmol/mol 크레아티닌, 12.4 mmol/mol 크레아티닌, 또는 15.5 mmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 ALA 수준을 갖는다.

[0820] 구현예에서, 혈장 포르피린에 대한 참조 값은 10 nmol/L이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 10 nmol/L보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 포르피린 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 nmol/L보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 포르피린 수준을 갖는다. 대상체는 인간이고, 40 nmol/L보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 혈장 포르피린 수준을 갖는다. 구현예에서, 소변 포르피린에 대한 참조 값은 25 μmol/mol 크레아티닌이다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 25 μmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 포르피린 수준을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 인간이고, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 80 μmol/mol 크레아티닌보다 크거나, 이보다 크거나 동일한 소변 포르피린 수준을 갖는다.

[0821] 일부 구현예에서, 대상체는 건강한 개체의 샘플에서 개체의 99%의 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 수준, 예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준보다 큰 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 수준, 예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준을 갖는다.

[0822] 일부 구현예에서, 대상체는 건강한 개체의 샘플에서의 평균 수준을 초과하는 2개의 표준 편차보다 큰 ALA 또는 PBG의 수준, 예를 들어, 혈장 수준 또는 소변 수준을 갖는다.

[0823] 일부 구현예에서, 대상체는 정상 대상체(예를 들어, 포르피린증과 관련된 돌연변이를 갖지 않는 대상체)에서의 평균 수준의 1.6배 또는 그 초과인 ALA의 소변 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 정상 대상체에서의 평균 수준의 2 또는 3배인 ALA의 혈장 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 정상 대상체에서의 평균 수준의 4배 또는 그 초과인 PBG의 소변 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 정상 대상체에서의 평균 수준의 4배 또는 그 초과의 PBG의 혈장 수준을 갖는다.

[0824] 일부 구현예에서, 상기 방법은 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준을 감소시키는데 효과적이다. 구현예에서, 상기 방법은 포르피린 또는 포르피린 전구체, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 상승된 수준에서의 소정의 감소를 발생시키기에 효과적이다. 일부 구현예에서, 소정의 감소는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%의 감소이다. 일부 구현예에서, 소정의 감소는 증상, 예를 들어, 동통 또는 재발 발작을 예방하거나 개선시키는데 효과적인 감소이다.

[0825] 일부 구현예에서, 소정의 감소는 적어도 1, 2, 3 또는 그 초과의 표준 편차인 감소이며, 상기 표준 편차는 참조 샘플, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 참조 샘플로부터의 값을 기초로 하여 결정된다.

[0826] 일부 구현예에서, 소정의 감소는 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 참조 값(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 참조 값)보다 적은 수준 또는 이보다 적거나 동등한 수준으로 만드는 감소이다.

[0827] 일부 구현예에서, 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체는 동통, 예를 들어, 만성 동통으로부터 고통받는다. 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증, 예를 들어, 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖거나, 이들이 발생할 위험이 있다. 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어, 동통의 중증도를 감소시키거나 동통을 제거함으로써 동통을 치료하는데 효과적이다. 구현예에서, 상기 방법은 신경 손상을 감소시키거나 예방하는데 효과적이다.

[0828] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체는, (a) ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖고, (b) 동통, 예를 들어, 만성 동통으로부터 고통받는다. 구현예에서, 상기 방법은 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 감소시키고/시키거나, 예를 들어, 동통의 중증도를 감소시키거나 동통을 제거함으로써 동통을 치료하는데 효과적이다.

[0829] 일부 구현예에서, 대상체는 ALAS1 발현과 관련된 장애에 대한 모델로서 작용하는 동물이다.

[0830] 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증에 대한 모델로서 작용하는 동물(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이를 갖는 유전적으로 변형된 동물)이다. 일부 구현예에서, 포르피린증은 AIP이고, 대상체는 AIP의 동물 모델이다. 상기 한 구현예에서, 대상체는 포르포빌리노겐 데아미나제에 결함이 있는 유전적으로 변형된 마우스, 예를 들어, 문헌[Lindberg *et al.*, *Nature Genetics*, 12:195-199, 1996]에 기재된 마우스, 또는 문헌[Yasuda, M., Yu, C. Zhang, J., Clavero, S., Edelmann, W., Gan, L., Phillips, J.D., & Desnick, R.J. Acute intermittent porphyria: A severely affected knock-in mouse that mimics the human homozygous dominant phenotype. (Abstract of Presentation on October 14, 2011 at the American Society of Human Genetics; Program No. 1308F; accessed online on April 4, 2012 at ichg2011.org/cgi-bin/showdetail.pl?absno=21167)]에 기재된 동종접합 R167Q 마우스이며, 상기 두 참고문헌은 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다. 인간에서 동종접합 우성 AIP를 야기하는 돌연변이에 대한 여러 넉-인 모델이 생성되었다. 이용된 돌연변이는, 예를 들어, PBG 데아미나제에서의 R167Q, R173Q, 및 R173W를 포함한다. 실행 가능한 동종접합체는 R167Q/R176Q 및 R167Q/R173Q를 포함하였고, 둘 모두는 인간 동종접합 우성 AIP에서의 표현형과 유사한 항시적으로 상승된 ALA 및 PBG 수준을 나타내고; 일부 구현예에서, 상기 생존 가능한 동종접합 AIP 마우스 모델이 대상체이다.

[0831] 한 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체(예를 들어, 인간 대상체 또는 환자)는 ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증이 발생할 위험이 있거나, ALAS1 발현과 관련된 장애, 예를 들어, 포르피린증으로 진단된 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 포르피린성 증상의 하나 이상의 급성 발작으로 고통받는 대상체이다. 다른 구현예에서, 대상체는 포르피린증의 하나 이상의 증상(예를 들어, 동통, 예를 들어, 신경병증성 동통 및/또는 신경병증, 예를 들어, 진행 신경병증)으로 만성적으로 고통받는 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전적 변화(예를 들어, 돌연변이)를 갖지만, 달리 무증상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 헴 생성물(예를 들어, 헤민, 헴 아르기네이트, 또는 헴 알부민)으로 치료된 적이 있다.

[0832] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 대상체(예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖는 대상체)는 최근에 전구증상을 경험하였거나, 현재 전구증상을 겪는 대상체이다. 일부 상기 구현예에서, 대상체에는 조합 치료, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA, 및 포르피린증 또는 이의 관련 증상에 대해 효과적인 것으로 공지된 하나 이상의 추가 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 글루코스 및/또는 헴 생성물, 예를 들어, 헤민)가 투여된다.

[0833] 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 글루코스 또는 덱스트로스와 함께 투여된다. 예를 들어, 일반 염수 중 10% 내지 20% 덱스트로스가 정맥내 제공될 수 있다. 통상적으로, 글루코스가 투여되는 경우, 10% 글루코스의 적어도 300 g이 매일 정맥내 투여된다. iRNA(예를 들어, LNP 제형 내의 iRNA)가 또한 글루코스 또는 덱스트로스를 투여하기 위해 사용되는 동일 주입의 일부로서, 또는 글루코스 또는 덱스트로스의 투여 전, 투여와 동시, 또는 투여 후에 투여되는 별개의 주입으로서 정맥내 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, iRNA는 다양한 투여 경로(예를 들어, 피하)를 통해 투여된다. 또 다른 구현예에서, iRNA는 완전 비경구 영양법과 함께 투여된다. iRNA는 완전 비경구 영양법의 적용 전, 적용과 동시, 또는 적용 후에 투여될 수 있다.

[0834] 한 구현예에서, iRNA는 헴 생성물(예를 들어, 헤민, 헴 아르기네이트, 또는 헴 알부민)과 함께 투여된다. 한 추가 구현예에서, iRNA는 헴 생성물 및 글루코스, 헴 생성물 및 덱스트로스, 또는 헴 생성물 및 완전 비경구 영양법과 함께 투여된다.

[0835] 본원에서 사용되는 "전구증상"은 개별적 대상체가 급성 발작이 발생하기 직전에 경험한 적이 있는 임의의 증상을 포함한다. 전구증상의 통상적인 증상은, 예를 들어, 복통, 구역, 두통, 심리적 증후군(예를 들어, 불안), 안절부절증 및/또는 불면증을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 전구증상 동안 동통(예를 들어, 복통 및/또는 두통)을 겪는다. 일부 구현예에서, 대상체는 전구증상 동안 구역을 겪는다. 일부 구현예에서, 대상체는 전구증상 동안 심리적 증후군(예를 들어, 불안)을 겪는다. 일부 구현예에서, 대상체는 전구증상 동안 안절부절 못하게 되고/되거나 불면증으로 고통받는다.

[0836] 포르피린증의 급성 "발작"은 통상적으로 포르피린증과 관련된 돌연변이(예를 들어, 포르피린 경로 내의 효소를 인코딩하는 유전자에서의 돌연변이)를 갖는 환자에서 포르피린증의 하나 이상의 증상의 발생을 포함한다.

[0837] 특정 구현예에서, ALAS1 iRNA의 투여는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 수준에서의 감소를 발생시킨다. 감소는 임의의 적절한 대조군 또는 참조 값에 비해 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준에서의 감소는, 예를 들어, 치료 전(예를 들어, 치료 직전)의 수준과 비교하여 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%,

45%, 50% 또는 그 초과의 감소로서 개별적 대상체에서 확립될 수 있다. 포르피린 전구체, 포르피린, 또는 포르피린 대사물의 수준에서의 감소는 당분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 소변 또는 혈장에서의 PBG 및/또는 ALA의 수준은 왓슨-쉬와르츠 시험(Watson-Schwartz test), 이온 교환 크로마토그래피, 또는 고성능 액체 크로마토그래피-질량분광법을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Thunell (1993)]을 참조하라.

[0838] 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 대상체에서 ALA 및/또는 PBG의 수준을 감소시키는데 효과적이다. 대상체에서의 ALA 또는 PBG의 수준은, 예를 들어, ALA 또는 PBG의 절대 수준을 기초로 하거나, 대상체로부터의 샘플 내의 ALA 또는 PBG의 상대 수준(예를 들어, 또 다른 단백질 또는 화합물의 수준, 예를 들어, 크레아티닌의 수준에 비함)을 기초로 하여 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 소변 샘플이다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈장 샘플이다.

[0839] 특정 구현예에서, ALAS1을 표적으로 하는 iRNA는 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어, 포르피린증 또는 포르피린증의 증상을 치료하는데 효과적인 것으로 공지된 또 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 다른 치료제는 글루코스(예를 들어, IV 글루코스) 또는 헴 생성물(예를 들어, 헤민, 헴 아르기네이트, 또는 헴 알부민)일 수 있다. 추가 치료제(들)는 iRNA의 투여 전, 투여 후, 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다.

[0840] iRNA 및 추가 치료제는 동일 조성물과 함께, 예를 들어, 정맥내로 투여될 수 있거나, 추가 치료제는 별개의 조성물의 일부로서 또는 본원에 기재된 또 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0841] 일부 구현예에서, iRNA의 투여, 또는 하나 이상의 추가 치료제(예를 들어, 글루코스, 덱스트로스 등)과 조합된 iRNA의 투여는 급성 발작의 빈도를 감소(예를 들어, 급성 발작이 더 이상 발생하지 않도록 급성 발작을 예방하거나, 특정 기간 동안 발생하는 발작의 수를, 예를 들어, 1년 당 소수의 발작이 발생하도록 감소시킴에 의함)시킨다. 일부 상기 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, 매일, 매주, 격주, 또는 매월의 정기적인 투여 요법에 따라 투여된다.

[0842] 일부 구현예에서, iRNA는 포르피린증의 급성 발작 후에 투여된다. 일부 상기 구현예에서, iRNA는 조성물, 예를 들어, 지질 제형, 예를 들어, LNP 제형을 포함하는 조성물 내에 존재한다.

[0843] 일부 구현예에서, iRNA는 포르피린증의 급성 발작 동안 투여된다. 일부 상기 구현예에서, iRNA는 조성물, 예를 들어, 지질 제형(예를 들어, LNP 제형)을 포함하는 조성물 또는 GalNAc 컨쥬게이트를 포함하는 조성물 내에 존재한다.

[0844] 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작의 중증도를 감소(예를 들어, 발작과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선시킴에 의함)시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작의 기간을 단축시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작을 중지시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, iRNA는 포르피린증의 급성 발작을 예방하기 위해 예방적으로 투여된다. 일부 상기 구현예에서, iRNA는 GalNAc 컨쥬게이트의 형태이고, 예를 들어, GalNAc 컨쥬게이트를 포함하는 조성물 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 예방적 투여는 촉진 요인에 대한 노출 또는 촉진 요인의 발생 전, 동안, 또는 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 포르피린증이 발생할 위험이 있다.

[0845] 일부 구현예에서, siRNA는 전구증상 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 전구증상은 동통(예를 들어, 두통 및/또는 복통), 구역, 심리적 증후군(예를 들어, 불안), 안절부절증 및/또는 불면증을 특징으로 한다.

[0846] 일부 구현예에서, siRNA는 월경 주기의 특정 단계 동안, 예를 들어, 황체기 동안 투여된다.

[0847] 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작(예를 들어, 전구증상 및/또는 촉진 요인, 예를 들어, 월경 주기의 특정 단계, 예를 들어, 황체기와 관련된 재발 발작)을 예방하는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작의 빈도를 감소시키는데 효과적이다. 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작의 중증도를 감소(예를 들어, 발작과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선시킴에 의함)시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작의 기간을 단축시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 발작을 중지시키는데 효과적이다.

[0848] 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 동통, 예를 들어, 신경병증성 동통의 빈도 또는 중증도를 예방하거나 감소시키는데 효과적이다.

[0849] 일부 구현예에서, ALAS1 siRNA의 투여는 신경병증의 빈도 또는 중증도를 예방하거나 감소시키는데 효과적이다.

[0850] ALAS1 siRNA의 투여의 효과는, 예를 들어, 적절한 대조군과의 비교에 의해 확립될 수 있다. 예를 들어, 급성 발작의 빈도에서의 감소, 뿐만 아니라 하나 이상의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준에서의 감소는, 예를 들어, 적절한 대조군과 비교하여 감소된 빈도로서 AIP를 갖는 환자의 군에서 확립될 수 있다. 대조군(예를 들어, 유사한 개체의 군 또는 교차 계획에서의 개체의 동일군)은, 예를 들어, 미처리된 집단, 포르피린증에 대한 통상적인 치료제(예를 들어, AIP에 대한 통상적인 치료제는 글루코스, 헤민 또는 둘 모두를 포함할 수 있음)로 치료된 적이 있는 집단, 또는 임의로 포르피린증에 대한 하나 이상의 통상적인 치료제(예를 들어, 글루코스, 예를 들어, IV 글루코스)와 조합된 위약, 또는 비-표적화 iRNA로 처리된 적이 있는 집단 등을 포함할 수 있다.

[0851] 본원에서 사용되는 포르피린증이 발생할 "위험이 있는" 대상체는 포르피린증의 가족력 및/또는 하나 이상의 재발 또는 만성 포르피린성 증상의 병력을 갖는 대상체, 및/또는 헴 생합성 경로의 효소를 인코딩하는 유전자 내에 유전적 변화(예를 들어, 돌연변이)를 갖는 대상체, 및 포르피린증과 관련된 것으로 공지된 유전적 변화, 예를 들어, 돌연변이를 갖는 대상체를 포함한다.

[0852] 구현예에서, 상기 변화, 예를 들어, 돌연변이는 개체가 급성 발작에 민감(예를 들어, 촉진 요인, 예를 들어, 약물, 식이 또는 다른 촉진 요인, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 촉진 요인에 대한 노출시)하게 만든다. 구현예에서, 상기 변화, 예를 들어, 돌연변이는 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 상승된 수준과 관련된다. 구현예에서, 상기 변화, 예를 들어, 돌연변이는 만성 동통(예를 들어, 만성 신경병증성 동통) 및/또는 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증)과 관련된다. 구현예에서, 상기 변화, 예를 들어, 돌연변이는 EMG 및/또는 신경 전달 속도에서의 변화와 관련된다.

[0853] 구현예에서, 상기 변화는 ALAS1 유전자에서의 돌연변이다. 구현예에서, 상기 변화는 ALAS1 유전자 프로모터, 또는 ALAS1 유전자로부터의 업스트림 또는 다운스트림 영역에서의 돌연변이다. 구현예에서, 상기 변화는 전사 인자 또는 ALAS1와 상호작용하는 다른 유전자에서의 돌연변이다. 구현예에서, 상기 변화는 헴 생합성 경로 내의 효소를 인코딩하는 유전자에서의 변화, 예를 들어, 돌연변이다.

[0854] 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전적 변화(예를 들어, 포르피린증과 관련된 것으로 공지된 유전적 돌연변이)를 갖는다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준(예를 들어, 소변 또는 혈장 수준)을 갖는다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 ALA 및/또는 PBG의 상승된 수준을 갖지 않는다. 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 유전적 변화를 갖고, 다른 증상, 예를 들어, 만성 동통, EMG 변화, 신경 전달 속도에서의 변화, 및/또는 포르피린증과 관련된 다른 증상을 갖는다. 구현예에서, 대상체는 유전적 변화를 갖지만, 급성 발작으로부터 고통받지 않는다.

[0855] 구현예에서, 대상체는 AIP, HCP, VP, 또는 ADP와 관련된 돌연변이를 갖는다.

[0856] 일부 구현예에서, 포르피린증은 AIP이다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 PBG 데아미나제 유전자에서 변화, 예를 들어, 적어도 하나의 돌연변이를 갖는다. 많은 PBG 데아미나제 돌연변이는, 예를 들어, 문헌[Hrdinka, M. *et al.* Physiological Research, 55 (Suppl 2):S119-136 (2006)]에 보고된 바와 같이 당분야에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 PBG 데아미나제 돌연변이에 대해 이종접합이다. 다른 구현예에서, 대상체는 PBG 데아미나제 돌연변이에 대해 동종접합이다. 동종접합 대상체는 PBG 데아미나제 유전자에서 2개의 동일한 돌연변이 또는 2개의 상이한 돌연변이를 가질 수 있다.

[0857] 일부 구현예에서, 포르피린증은 HCP이다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 효소 코프로포르피리노겐 III 옥시다제를 인코딩하는 유전자에서의 변화, 예를 들어, 적어도 하나의 돌연변이를 갖는다.

[0858] 일부 구현예에서, 포르피린증은 VP이다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 프로토포르피리노겐 옥시다제를 인코딩하는 유전자에서의 변화, 예를 들어, 적어도 하나의 돌연변이를 갖는다.

[0859] 구현예에서, 포르피린증은 ADP, 예를 들어, 보통염색체 열성 ADP이다. 일부 상기 구현예에서, 대상체는 ALA 탈수효소를 인코딩하는 유전자에서의 변화, 예를 들어, 적어도 하나의 돌연변이를 갖는다.

[0860] 본원에 제공된 치료 방법은 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키거나, 포르피린증과 관련된 발작의 빈도를 감소시키거나, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 발작이 촉진 요인에 대한 노출시에 발생할 가능성을 감소시키거나, 포르피린증과 관련된 질환(예를 들어, 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증), 간세포암)이 발생할 위험을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 추가로, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 포르피린 전구체, 포르피린 및/또는 관련된 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 포르피린 전구체 또는 포르피린의 수준은 임의의 생물학적 샘플, 예를 들어, 소변, 혈액, 대변, 뇌척수액, 또는 조직 샘

플에서 측정될 수 있다. 샘플은 대상체 내에 존재할 수 있거나, 대상체로부터 획득되거나 추출될 수 있다. 일부 구현예에서, 포르피린증은 AIP이고, PBG 및/또는 ALA의 수준은 감소된다. 일부 구현예에서, 포르피린 생성물 또는 대사물은 포르포빌린, 포르포빌리노겐, 또는 유로포르피린이다. 포르피린 생성물 또는 대사물의 수준에서의 감소는 당분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 소변 또는 혈장에서의 PBG 및/또는 ALA의 수준은 왓슨-쉬와르츠 시험, 이온 교환 크로마토그래피, 또는 고성능 액체 크로마토그래피-질량분광법을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Thunell (1993)]을 참조하라.

[0861] 본원에 기재된 방법은 또한 포르피린증(예를 들어, 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, AIP)으로 고통받거나 포르피린증이 발생할 위험이 있는 대상체에서 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 만성적으로 상승된 수준을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 포르피린 전구체의 혈장 및 소변 수준(예를 들어, 만성적으로 상승된 수준)을 평가하기 위한 방법은, 예를 들어, HPLC-질량분광법 및 이온-교환 크로마토그래피를 포함한다. 포르피린 전구체의 수준은 또 다른 단백질 또는 화합물, 예를 들어, 크레아티닌에 비한 수준으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701-707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335-349, 2007]을 참조하라.

[0862] 본원에서 사용되는 "촉진 요인"은 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 급성 발작을 유도할 수 있는 내생성 또는 외생성 요인을 나타낸다. 촉진 요인은 단식(또는 갑작스러운 다이어트, 장거리 운동 등으로 인해 감소되거나 부적절한 칼로리 섭취의 다른 형태), 대사 스트레스(예를 들어, 감염, 수술, 국제 항공 여행, 및 심리적 스트레스), 내생성 호르몬(예를 들어, 프로게스테론), 담배 흡연, 지용성 외래 화학물질(예를 들어, 담배 연기에 존재하는 화학물질, 특정 처방 약물, 유기 용매, 살생제, 알콜 음료 내의 성분을 포함함), 내분비 인자(예를 들어, 생식 호르몬(여성은 월경 전기 동안 악화를 경험할 수 있음), 합성 에스트로겐, 프로게스테론, 배란 자극제, 및 호르몬 대체 요법)를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Thunell (1993)]을 참조하라. 일반적인 촉진 요인은 사이토크롬 P450 유도 약물 및 페노바르비탈을 포함한다.

[0863] 포르피린증과 관련된 증상은 복통 또는 경련통, 두통, 신경계 이상에 의해 야기되는 결과, 및 피부의 발진, 수포, 및 반흔형성을 야기하는 가벼운 민감성(광피부염)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 포르피린증은 AIP이다. AIP의 증상은 위장 증상(예를 들어, 중증 및 명확히 위치를 말하기 어려운(poorly localized) 복통, 구역/구토, 변비, 설사, 장폐색증), 소변 증상(배뇨통, 요폐/실금, 또는 어두운 소변), 신경학적 증상(예를 들어, 감각 신경병증, 운동 신경병증(예를 들어, 뇌신경에 영향을 미치고/미치거나 팔 또는 다리에서 쇠약을 발생시킴), 발작, 신경병증성 동통, 진행 신경병증, 두통, 신경정신병 증상(예를 들어, 정신 착란, 불안, 초조, 환각, 히스테리, 섬망, 무감동, 우울증, 공포증, 정신병, 불면증, 기면, 혼수), 자율신경계 병발(예를 들어, 심장혈관 증상, 예를 들어, 빈맥, 고혈압, 및/또는 부정맥, 뿐만 아니라 다른 증상, 예를 들어, 증가된 순환 카테콜아민 수준, 발한, 안절부절증, 및/또는 떨림을 발생시킴), 탈수증, 및 전해질 이상을 포함한다.

[0864] 일부 구현예에서, ALAS1을 표적으로 하는 iRNA는 상기 증상 중 하나 이상을 경감시키는 작용을 할 수 있는 또 다른 치료제(예를 들어, 또 다른 치료제 전, 후, 또는 동시)와 함께 투여된다. 예를 들어, 복통은, 예를 들어, 마약성 진통제로 치료될 수 있고, 발작은, 예를 들어, 항-발작 약물을 이용하여 치료될 수 있고, 구역/구토는, 예를 들어, 페노티아진을 이용하여 치료될 수 있고, 빈맥/고혈압은, 예를 들어, 베타 차단제를 이용하여 치료될 수 있다.

[0865] 용어 "감소시키다"(또는 "증가시키다")는 측정 가능한 변화, 예를 들어, 통계적으로 유의한 변화를 나타낸다. 상기 변화는, 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과의 변화(예를 들어, 참조 값, 예를 들어, iRNA가 제공되지 않은 참조에 비한 감소(또는 증가))일 수 있다.

[0866] 본 발명은 추가로 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 공지된 약제 및/또는 공지된 치료 방법, 예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애를 치료하기 위해 현재 이용되는 약제 및/또는 치료 방법과 조합된, 예를 들어, ALAS1 발현과 관련된 장애를 치료하기 위한 iRNA 또는 이의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 한 구현예에서, iRNA 또는 이의 약학적 조성물은 헴 생성물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 헤민, 헴 아르기네이트, 또는 헴 알부민) 및/또는 정맥내 글루코스 주입과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, iRNA 또는 이의 약학적 조성물은, 예를 들어, 급성 포르피린증의 예견된 발작의 증상을 예방하거나 개선시키기 위해 예방적으로 사용된다. 예방적 용도는 촉진 요인에 대한 대상체의 노출 또는 예견된 노출에 따라 시간 조정될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 촉진 요인은 급성 발작을 촉진시키는 것으로 공지된 임의의 내생성 또는 외생성 요인일 수 있다. 예를 들어, 월경 전기는 내생성 촉진 요인이고, 사이토크롬 P450 유도 약물은 외생성 촉진 요인이다.

[0867] ALAS1 발현과 관련된 장애(예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, AIP)의 치료를 위한 유효량은 치료되는 장애의

유형, 증상의 중증도, 치료되는 대상체, 대상체의 성별, 연령 및 일반 상태, 투여 방식 등에 좌우된다. 임의의 제공된 경우에 대해, 적절한 "유효량"은 일상적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 이는 충분히 상기 파라미터 중 어느 하나, 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 당업자의 능력 내이다. ALAS1을 표적으로 하는 iRNA 또는 이의 약학적 조성물의 투여와 관련하여, ALAS1 발현과 관련된 장애에 "대해 효과적인"은 임상적으로 적절한 방식의 투여가, 예를 들어, 개별적 환자 또는 환자의 적어도 일부의 분획, 예를 들어, 환자의 통계적으로 유의한 분획에 대해 이로운 효과를 발생시키는 것을 나타낸다. 이로운 효과는, 예를 들어, 증상의 예방 또는 감소 또는 다른 효과를 포함한다. 예를 들어, 이로운 효과는, 예를 들어, 증상의 개선(예를 들어, 중증도 또는 빈도에서의 감소), 발작의 중증도 또는 빈도에서의 감소, 관련된 질병(예를 들어, 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증), 간세포 암)의 발생의 감소된 위험, 촉진 요인에 견디는 개선된 능력, 삶의 질의 개선, ALAS1의 발현에서의 감소, 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 수준(예를 들어, 혈장 또는 소변 수준)에서의 감소, 또는 특정 유형의 장애의 치료에 친숙한 의사에 의해 긍정적인 것으로 일반적으로 인지되는 다른 효과를 포함한다.

[0868] 치료 또는 예방 효과는, 예를 들어, 질병 상태의 하나 이상의 파라미터에서의 개선, 예를 들어, 통계적으로 유의한 개선이 존재하는 경우, 또는 치료 또는 예방되지 않는 경우에 예견되는 증상의 악화 또는 발생에 대한 실패에 의해 명백하다. 예로서, 질병의 측정 가능한 파라미터에서의 적어도 10%, 예를 들어, 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과의 유리한 변화가 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 제공된 iRNA 약물 또는 이러한 약물의 제형에 대한 효능은 또한 당분야에 공지된 바와 같은 제공된 질병에 대한 실험 동물 모델을 이용하여 판단될 수 있다. 실험 동물 모델을 이용하는 경우, 치료 효능은 마커(예를 들어, 혈장 또는 소변 ALA 또는 PBG) 또는 증상에서의 통계적으로 유의한 감소가 관찰되는 경우에 입증된다.

[0869] 환자에는 치료량의 iRNA가 투여될 수 있다. 치료량은, 예를 들어, 0.05 내지 50 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 치료량은 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 또는 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg/kg의 dsRNA일 수 있다.

[0870] 일부 구현예에서, iRNA는 지질 제형, 본원에 기재된 바와 같은 LNP 제형으로 제형화된다. 일부 상기 구현예에서, 치료량은 0.05 내지 5 mg/kg, 예를 들어, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 또는 5.0 mg/kg의 dsRNA이다. 일부 구현예에서, 지질 제형, 예를 들어, LNP 제형은 정맥내 투여된다.

[0871] 일부 구현예에서, iRNA는 일정 기간, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 또는 25분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0872] 일부 구현예에서, iRNA는 본원에 기재된 바와 같은 GalNAc 컨쥬게이트의 형태이다. 일부 상기 구현예에서, 치료량은 0.5 내지 50 mg, 예를 들어, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg/kg의 dsRNA이다. 일부 구현예에서, GalNAc 컨쥬게이트는 피하 투여된다.

[0873] 일부 구현예에서, 투여는, 예를 들어, 정기적, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 초과 동안 매일, 격주(즉, 2주마다)로 반복된다. 최초 처리 요법 후, 치료제는 덜 빈번히 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 격주 투여 후, 투여는 6개월 또는 1년 또는 그 초과 동안 1개월 마다 1회로 반복될 수 있다.

[0874] 일부 구현예에서, iRNA 작용제는 2회 또는 그 초과의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이후의 용량의 수 또는 양은 요망되는 효과의 달성, 예를 들어, ALAS 유전자의 억제, 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 및/또는 PBG)의 수준의 감소, 또는 치료 또는 예방 효과의 달성, 예를 들어, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상(예를 들어, 동통, 예를 들어, 신경병증성 동통)의 감소 또는 예방, 및/또는 발작의 예방 또는 포르피린증과 관련된 발작의 빈도 및/또는 중증도의 감소에 좌우된다.

[0875] 일부 구현예에서, iRNA 작용제는 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들어, iRNA는 주당 1회, 주당 2회, 주당 3회, 주당 4회, 또는 주당 5회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 스케줄은 정기적 간격의 투여, 예를 들어, 매시간, 4시간당, 6시간당, 8시간당, 12시간당, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 매주, 격주, 또는 매월 투여를 포함한다. 구현예에서, iRNA 작용제는 요망되는 효과를 달성하기 위해, 예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준을 감소시키고/시키거나, 동통을 감소시키고/시키거나, 급성 발작을 예방하기 위해 매주 또는 격주로 투여된다.

[0876] 구현예에서, 스케줄은 밀접한 간격의 투여 후, 작용제가 투여되지 않는 더 긴 기간의 시간을 포함한다. 예를 들

어, 스케줄은 비교적 짧은 기간(예를 들어, 약 6시간 마다, 약 12시간 마다, 약 24시간 마다, 약 48시간 마다, 또는 약 72시간 마다)으로 투여된 후, iRNA 작용제가 투여되지 않는 더 긴 기간(예를 들어, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주)의 최초 세트의 용량을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, iRNA 작용제는 먼저 매시간 마다 투여되고, 이후 더 긴 기간(예를 들어, 매일, 매주, 격주, 또는 매월)으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, iRNA 작용제는 먼저 매일 투여되고, 이후 더 긴 간격(예를 들어, 매주, 격주, 또는 매월)으로 투여된다. 특정 구현예에서, 더 긴 기간은 시간이 지남에 따라 증가하거나, 요망되는 효과의 달성을 기초로 하여 결정된다. 특정 구현예에서, iRNA 작용제는 급성 발작 동안 매일 1회 투여된 후, 투여 8일째에 시작하여 매주 투여로 투여된다. 또 다른 특정 구현예에서, iRNA 작용제는 첫 번째 주 동안 격일로 투여된 후, 투여 8일째에 시작하여 매주 투여로 투여된다.

[0877] 한 구현예에서, iRNA 작용제는 재발 발작, 예를 들어, 촉진 요인과 관련된 주기적 발작의 중증도 또는 빈도를 예방하거나 감소시키기 위해 투여된다. 일부 구현예에서, 촉진 요인은 월경 주기이다. 일부 구현예에서, iRNA는 재발 발작, 예를 들어, 촉진 요인, 예를 들어, 월경 주기, 예를 들어, 월경 주기의 특정 단계, 예를 들어, 황체기와 관련된 주기적 발작의 중증도 또는 빈도를 예방하거나 감소시키기 위해, 예를 들어, 주기적 간격으로 반복적으로 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 월경 주기의 특정 단계 동안 투여되거나, 치료되는 환자의 호르몬 수준을 기초로 하여(예를 들어, 월경 주기의 특정 단계와 관련된 호르몬 수준을 기초로 함) 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 월경 주기의 하나 이상의 특정일, 예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 또는 28일(또는 더 긴 월경 주기를 갖는 대상체에 대해 더 이후의 일)에 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 황체기 동안, 예를 들어, 14일 내지 28일의 월경 주기(또는 28일보다 긴 월경 주기를 갖는 대상체에 대해 그 이후의 일) 사이의 하나 이상의 일에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 배란이 평가(예를 들어, 배란과 관련된 호르몬, 예를 들어, LH를 검출하는 혈액 또는 소변 시험을 이용함)되고, iRNA가 배란 후 소정의 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 배란 직후에 투여된다. 일부 구현예에서, iRNA는 배란 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 또는 18일에 투여된다. 상기 스케줄 중 임의의 스케줄은 임의로 1회 이상의 반복으로 반복될 수 있다. 반복의 수는 요망되는 효과의 달성, 예를 들어, ALAS1 유전자의 억제 및/또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들어, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 감소 또는 예방, 포르피린증과 관련된 발작의 빈도의 감소에 좌우될 수 있다.

[0878] 일부 구현예에서, iRNA 작용제의 최초 용량이 투여되고, 예를 들어, 최초 용량의 투여 후 1시간 내지 48시간, 예를 들어, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 또는 24시간 후에 ALA 또는 PBG의 수준이 시험된다. 일부 구현예에서, ALA 및/또는 PBG의 수준이 감소(예를 들어, 소정의 감소, 예를 들어, 정상화를 달성하기 위함)되는 경우, 및/또는 포르피린증과 관련된 증상(예를 들어, 동통)이 개선(예를 들어, 환자가 무증상이 되도록 개선)되는 경우, 추가 용량이 투여되지 않는 반면, ALA 및/또는 PBG의 수준이 감소되지 않는 경우(예를 들어, 소정의 감소가 달성되지 않는 경우, 예를 들어, 정상화되지 않은 경우), ALA 또는 PBG의 추가 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 용량은 최초 용량의 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 또는 72시간 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 최초 용량이 ALA 및/또는 PBG의 수준을 감소시키는데 효과적이지 않은 경우, ALA 또는 PBG 수준에서의 요망되는 감소(예를 들어, 소정의 감소, 예를 들어, 정상화)를 달성하기 위해 추가 용량이 변형, 예를 들어, 증가된다.

[0879] 일부 구현예에서, 소정의 감소는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%의 감소이다. 일부 구현예에서, 소정의 감소는 증상, 예를 들어, 동통, 전구기 증상, 또는 재발 발작을 예방하거나 개선시키는데 효과적인 감소이다.

[0880] 일부 구현예에서, 소정의 감소는 적어도 1, 2, 3, 또는 그 초과의 표준 편차의 감소이며, 상기 표준 편차는 참조 샘플, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 참조 샘플로부터의 값을 기초로 하여 결정된다.

[0881] 일부 구현예에서, 소정의 감소는 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 참조 값(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 참조 값) 미만의 수준, 또는 이보다 미만이거나 동등한 수준으로 만드는 감소이다.

[0882] 본원에서 사용되는 ALA 또는 PBG 수준에서의 "정상화"(또는 "정상" 또는 "정상화된" 수준)는 건강한 개체, 무증상인 개체(예를 들어, 동통을 경험하지 않고/않거나 신경병증으로 고통받지 않는 개체), 또는 포르피린증과 관련된 돌연변이를 갖지 않는 개체에 대한 예상된 범위 내의 ALA, 또는 PBG, 또는 둘 모두의 수준(소변 및/또는 혈장 수준)을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정상화된 수준은 정상 평균의 2개의 표준 편차 내이다. 일부 구현예에서, 정상화된 수준은 정상 참조 한계 내, 예를 들어, 적절한 대조군 샘플, 예를 들어, 건강한 개체 또는 포르피린증과 관련된 유전자 돌연변이를 갖지 않는 개체의 샘플에 대해 95% 신뢰 구간 내이다. 일부 구

현예에서, 대상체의 ALA 및/또는 PBG 수준(예를 들어, 소변 및/또는 혈장 ALA 및/또는 PBG 수준)은 때때로 모니터링되고, iRNA 작용제의 추가 용량은 상기 수준이 참조 값을 초과하여 증가하는 경우에 투여된다.

[0883] iRNA의 투여는, 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 구획 내의 ALAS1 mRNA 또는 단백질 수준을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 또는 그 초과까지 감소시킬 수 있다. iRNA의 투여는 ALAS1 유전자 발현과 관련된 생성물의 수준, 예를 들어, 하나 이상의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준(예를 들어, ALA 및/또는 PBG의 수준)을 감소시킬 수 있다. iRNA 작용제의 투여는 또한 AIP의 급성 발작 동안 ALAS1 mRNA 또는 단백질 수준의 상향조절을 억제하거나 예방할 수 있다.

[0884] 완전한 용량의 iRNA의 투여 전, 환자에게 더 적은 용량, 예를 들어, 5% 주입 용량이 투여될 수 있고, 유해효과, 예를 들어, 알레르기 반응, 또는 상승된 지질 수준 또는 혈압에 대해 모니터링될 수 있다. 또 다른 예에서, 환자는 원치않는 효과에 대해 모니터링될 수 있다.

[0885] **ALAS1 유전자의 발현을 조정하기 위한 방법**

[0886] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 세포 또는 대상체에서 ALAS1 유전자의 발현을 조정(예를 들어, 억제 또는 활성화)하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 생체외, 시험관내, 또는 생체내 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 적혈구 세포 또는 간세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)의 세포이다. 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 인간)은 본원에 기재된 바와 같은 ALAS1 발현과 관련된 질병의 위험이 있거나, 이로 진단된 대상체이다.

[0887] 한 구현예에서, 상기 방법은 세포와 세포 내의 ALAS1 유전자의 발현을 감소시키는데 효과적인 양의 본원에 기재된 바와 같은 iRNA를 접촉시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 "접촉시키는"은 세포를 직접적으로 접촉시키는 것뿐만 아니라 세포를 간접적으로 접촉시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체 내의 세포(예를 들어, 적혈구 세포 또는 간 세포, 예를 들어, 간세포)는 iRNA를 포함하는 조성물이 대상체에 투여(예를 들어, 정맥내 또는 피하)되는 경우에 접촉될 수 있다.

[0888] ALAS1 유전자의 발현은 ALAS1 mRNA, ALAS1 단백질의 발현의 수준, 또는 ALAS1 유전자의 발현의 수준과 기능적으로 연결된 파라미터의 수준(예를 들어, 포르피린의 수준 또는 포르피린증과 관련된 증상의 발생률 또는 중증도)을 기초로 하여 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, ALAS1의 발현은 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%, 또는 적어도 95%까지 억제된다. 일부 구현예에서, iRNA는 0.001 내지 0.01 nM, 0.001 내지 0.10 nM, 0.001 내지 1.0 nM, 0.001 내지 10 nM, 0.01 내지 0.05 nM, 0.01 내지 0.50 nM, 0.02 내지 0.60 nM, 0.01 내지 1.0 nM, 0.01 내지 1.5 nM, 0.01 내지 10 nM의 범위 내의 IC_{50}을 갖는다. IC_{50} 값은 적절한 대조군 값, 예를 들어, 비-표적화 iRNA의 IC_{50}에 비해 표준화될 수 있다.

[0889] 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포로 본원에 기재된 바와 같은 iRNA를 도입시키고, ALAS1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 획득하기에 충분한 시간 동안 세포를 유지시킴으로써, 세포에서 ALAS1 유저자의 발현을 억제하는 것을 포함한다.

[0890] 한 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 조성물, 예를 들어, ALAS1을 표적으로 하는 iRNA를 포함하는 조성물을 포유동물에 투여하여, 표적 ALAS1 유전자의 발현이, 예를 들어, 연장된 기간 동안, 예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일 또는 그 초과, 예를 들어, 1주, 2주, 3주 또는 4주 또는 그 초과 동안 감소되는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, ALAS1의 발현에서의 감소는 첫 번째 투여의 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 또는 24시간 이내에 검출 가능하다.

[0891] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 표적 ALAS1 유전자의 발현이, 예를 들어, 미처리 동물에 비해 적어도 10%까지 증가되도록 포유동물에 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, ALAS1의 활성화는 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일 또는 그 초과, 예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주 또는 그 초과에 걸쳐 발생한다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, iRNA는 ALAS1 mRNA 전사물을 안정화시키고/시키거나, 유전체 내의 프로모터와 상호작용시키고/시키거나, ALAS1 발현의 억제제를 억제함으로써 ALAS1 발현을 활성화시킬 수 있다.

[0892] 본 발명에서 특정된 방법 및 조성물에 유용한 iRNA는 특히 ALAS1 유전자의 RNA(일차 또는 가공된 RNA)를 표적으

로 한다. iRNA를 이용한 ALAS1 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법은 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 제조되고 수행될 수 있다.

[0893] 한 구현예에서, 상기 방법은 iRNA를 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 iRNA는 치료되는 포유동물의 ALAS1 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 치료되는 유기체가 포유동물, 예를 들어, 인간인 경우, 조성물은 경구, 복막내, 또는 비경구 경로, 예를 들어, 두개내(예를 들어, 뇌실내, 실질내 및 수막강내), 정맥내, 근내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비내, 직장, 및 국소(협측 및 설하를 포함함) 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 당분야에 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다.

[0894] 특정 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일부 상기 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입을 위한 지질 제형화된 siRNA(예를 들어, LNP 제형, 예를 들어, LNP11 제형)을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 포르피린증의 급성 발작을 치료하고/하거나 예방(예를 들어, 발작의 중증도 또는 빈도를 감소시키기 위함)하기 위해 이용될 수 있다.

[0895] 다른 구현예에서, 조성물은 피하 투여된다. 일부 상기 구현예에서, 조성물은 GalNAc 리간드에 컨쥬게이션된 iRNA를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 포르피린증의 급성 발작을 치료하거나 예방(예를 들어, 발작의 중증도 또는 빈도를 감소시키기 위함)하기 위해 이용될 수 있다.

[0896] **포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키기 위한 방법**

[0897] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 세포 또는 대상체에서 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0898] 일부 구현예에서, 세포는 생체외, 시험관내, 또는 생체내 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 적혈구 세포 또는 간세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 간세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 대상체(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)의 세포이다.

[0899] 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 인간)는 본원에 기재된 바와 같은 포르피린증의 위험이 있거나, 이로 진단된 대상체이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 포르피린증을 치료(예를 들어, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키거나, 포르피린증과 관련된 발작의 빈도를 감소시키거나, 포르피린증과 관련된 하나 이상의 증상의 발작이 촉진 요인에 대한 노출시에 발생할 가능성을 감소시키거나, 포르피린증과 관련된 질환(예를 들어, 신경병증(예를 들어, 진행 신경병증), 간세포암)이 발생할 위험을 감소시킴에 의함)하는데 효과적이다. 한 구현예에서, 상기 방법은 세포와 세포, 또는 또 다른 관련된 세포 또는 세포의 군, 또는 대상체에서 포르피린 또는 포르피린 전구체(예를 들어, ALA 또는 PBG)의 수준을 감소시키기에 충분한 양의 본원에 기재된 바와 같은 RNAi를 접촉시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 "접촉시키는"은 세포를 직접적으로 접촉시키는 것뿐만 아니라 세포를 간접적으로 접촉시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체 내의 세포(예를 들어, 적혈구 세포 또는 간 세포, 예를 들어, 간세포)는 RNAi를 포함하는 조성물이 대상체에 투여(예를 들어, 정맥내 또는 피하)되는 경우에 접촉될 수 있다. 본원에서 사용되는 "또 다른 관련된 세포 또는 세포의 군"은 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준이 접촉의 결과로서 감소되는 임의의 세포 또는 세포의 군을 포함한다. 예를 들어, 세포는 대상체 내에 존재하는 조직의 일부(예를 들어, 대상체에 존재하는 간 세포)일 수 있고, 대상체 내의 세포와 RNAi를 접촉(예를 들어, 대상체 내에 존재하는 하나 이상의 간 세포를 접촉)시키는 것은 또 다른 관련 세포 또는 세포의 군(예를 들어, 대상체의 신경 세포), 또는 대상체의 조직 또는 유체(예를 들어, 대상체의 소변, 혈액, 혈장, 또는 뇌척수액) 내의 포르피린 또는 포르피린 전구체의 수준에서의 감소를 발생시킬 수 있다.

[0900] 일부 구현예에서, 포르피린 또는 포르피린 전구체는 δ-아미노레불린산(ALA), 포르포필리노겐(PBG), 하이드록시메틸빌란(HMB), 유로포르피리노겐 III, 코프로포르피리노겐 III, 프로토포르피리노겐 IX, 및 프로토포르피린 IX으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 포르피린 전구체는 ALA이다. 일부 구현예에서, 포르피린 전구체는 PBG이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 ALA 및 PBG의 수준을 감소시킨다. 포르피린 또는 포리프린 전구체의 수준은 본원에 기재된 바와 같고 당분야에 공지된 바와 같이 측정될 수 있다.

[0901] **RNAi 활성을 모니터링하기 위한 검정 및 방법**

[0902] 또 다른 양태에서, 본 발명은 ALAS1 mRNA 수준을 모니터링하기 위한 검정 및 방법을 제공한다. 간에서의 RNAi 활성은 조직에서 mRNA 수준 또는 5'RACE 생성물을 검출하거나, 순환 분비 단백질의 수준을 검출함으로써 모니터링될 수 있다.

[0903] 대안적으로, 또는 함께, ALAS1 mRNA의 순환 세포외 수준은, 예를 들어, cERD 검정(Circulating Extracellular RNA Detection)에 의해 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, ALAS1 mRNA 수준은 체액 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 소변 샘플에서 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 엑소좀은 기원 조직으로부터 유래된 mRNA 및 miRNA를 함유하는 다양한 세포 유형으로부터의 체액으로 쉐딩(shedding)된다. 상기 엑소좀은 순환에서 RNAi의 수준을 모니터링하기 위해 이용될 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 iRNA로 처리된 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 소변 샘플은 저속 회전 후, 약 2시간 동안 약 160,000 g에서의 회전으로 정제되어 펠렛을 형성할 수 있다. RNA는 추출되고, ALAS1 mRNA의 수준을 측정하기 위해 분석될 수 있다. 예시적 방법 및 검정은 내용이 참조로서 포함되는, WO 2012/177906호로 공개된 PCT/US2012/043584호에 개시되어 있다.

[0904] 따라서, 대상체에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검출하기 위한 검정 또는 방법이 제공된다. 상기 검정 또는 방법은 대상체로부터의 생물학적 유체 샘플(예를 들어, 소변, 혈액 또는 혈장 샘플)로부터 RNA(예를 들어, 세포외 RNA)를 제공하는 단계로서, 상기 생물학적 유체 샘플이 ALAS1 mRNA를 포함하는 단계; 및 샘플에서 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검출하는 단계를 포함한다.

[0905] 한 구현예에서, 상기 검정 또는 방법은 ALAS1 mRNA로부터 ALAS1 cDNA를 획득하는 단계; 및 ALAS1 cDNA와 ALAS1 cDNA에 상보적인 핵산(예를 들어, 프로브 및/또는 프라이머) 또는 이의 일부를 접촉시킴으로써 반응 혼합물을 생성시키는 단계; 및 반응 혼합물에서 ALAS1 cDNA의 수준을 검출(예를 들어, 측정)함으로써 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준을 검정하는 단계로서, ALAS1 cDNA 수준이 ALAS1 mRNA 수준을 나타내는 단계를 포함한다.

[0906] 한 구현예에서, 상기 검정 또는 방법은 대상체로부터 생물학적 유체 샘플을 획득하는 단계를 포함하며, 생물학적 샘플은 조직으로부터 분리되고, 생물학적 샘플은 엑소좀을 함유한다. 상기 검정 또는 방법은 생물학적 샘플에서의 RNA의 수준을 검출하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, RNA는 대상체의 조직 내의 유전자로부터 발현되고, 엑소좀은 생물학적 샘플 내의 RNA의 수준을 검출하기 전에 생물학적 샘플로부터 정제되지 않는다.

[0907] 구현예에서, 상기 생물학적 유체 샘플은 혈액 샘플이다. 구현예에서, 상기 생물학적 유체 샘플은 혈청 샘플이다. 또 다른 구현예에서, 생물학적 유체 샘플은 소변 샘플이다.

[0908] 구현예에서, 상기 방법은 PCR, qPCR 또는 5'-RACE를 포함한다.

[0909] 구현예에서, 상기 핵산은 프로브 또는 프라이머이다.

[0910] 구현예에서, 상기 핵산은 검출 가능한 모이어티를 포함하고, ALAS1 mRNA의 수준은 검출 가능한 모이어티의 양의 검출에 의해 결정된다.

[0911] 구현예에서, 상기 방법은 대상체로부터 생물학적 유체 샘플을 획득하는 단계를 추가로 포함한다.

[0912] 상기 방법의 구현예에서, 포르피린증 치료의 효능은 참조 값에 비한 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준의 비교를 기초로 하여 평가된다.

[0913] 구현예에서, 참조 값에 비한 포르피린증 치료에 대한 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준 감소는 포르피린증 치료가 효과적임을 나타낸다. 구현예에서, 참조 값은 포르피린증 치료 전의 대상체에서의 순환 세포외 ALAS1 mRNA의 수준이다.

[0914] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명에서 특정된 iRNA 및 방법의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 이들의 전체내용이 참조로서 포함된다. 불일치의 경우, 정의를 포함하여 본 발명의 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시이며, 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0915] **실시예**

[0916] **실시예 1. siRNA 합성**

[0917] 시약의 공급원

[0918] 시약의 공급원이 본원에 특별히 제공되지 않는 경우, 상기 시약은 분자생물학에서의 적용을 위함 품질/순도 표준의 분자생물학용 시약의 임의의 공급업체로부터 획득될 수 있다.

[0919] **올리고뉴클레오티드 합성.**

[0920] 모든 올리고뉴클레오티드를 AKTAoligopilot 합성기에서 합성하였다. 상업적으로 이용 가능한 조절 다공성 유리 고체 지지체(dT-CPG, 500Å, Prime Synthesis) 및 표준 보호기를 갖는 RNA 포스포라미다이트, 5'-*O*-디메톡시트리틸 N6-벤조일-2'-*t*-부틸디메틸실릴-아데노신-3'-*O*-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-*O*-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-*t*-부틸디메틸실릴-시티딘-3'-*O*-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-*O*-디메톡시트리틸-N2--이소부트릴-2'-*t*-부틸디메틸실릴-구아노신-3'-*O*-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 및 5'-*O*-디메톡시트리틸-2'-*t*-부틸디메틸실릴-유리딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)를 올리고뉴클레오티드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포라미다이트, 5'-*O*-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-플루로-시티딘-3'-*O*-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트 및 5'-*O*-디메톡시트리틸-2'-플루로-유리딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트를 Promega로부터 구매하였다. 10% THF/ANC(v/v) 중 0.2 M 농도로 사용되는 구아노신을 제외하고는 모든 포스포라미다이트를 아세토니트릴(CH_3CN) 중 0.2 M의 농도로 사용하였다. 16분의 커플링/재생 시간을 사용하였다. 활성제는 5-에틸 티오테트라졸(0.75 M, American International Chemicals)였고; PO-산화에 대해 요오드/물/피리딘을 사용하였고, PS-산화에 대해, 2,6-루티딘/ACN(1:1 v/v) 중 PADS(2%)를 사용하였다.

[0921] 3'-리간드 컨쥬게이션된 가닥들을 상응하는 리간드를 함유하는 고형 지지체를 사용하여 합성하였다. 예를 들어, 상기 서열 내로의 콜레스테롤 단위의 도입을 하이드록시프롤리놀-콜레스테롤 포스포라미다이트로부터 수행하였다. 하이드록시프롤리놀-콜레스테롤 모이어티를 획득하기 위해 콜레스테롤을 6-아미노헥사노에이트 결합을 통해 *트랜스*-4-하이드록시프롤리놀에 결속시켰다. Biosearch Tehnologies사로부터 구입한 상응하는 Quasar-570(Cy-3) 포스포라미다이트로부터 5'-말단 Cy-3 및 Cy-5.5(형광단) 표지된 iRNA를 합성하였다. 5'-말단 및/또는 내부 위치에 대한 리간드의 컨쥬게이션은 적절히 보호된 리간드-포스포라미다이트 빌딩 블록을 사용함으로써 달성되었다. 고형-지지체-결합된 올리고뉴클레오티드에 대한 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 활성제의 존재하에서의 무수 CH_3CN 중의 포스포라미다이트의 0.1 M 용액의 연장된 15분의 커플링. 포스페이트에 대한 뉴클레오티드간 포스파이트의 산화는 (1)에 보고된 바와 같이 표준 요오드-물을 사용하거나 10분의 산화 대기 시간을 가지고 컨쥬게이션된 올리고뉴클레오티드와 함께 *3차*-부틸 하이드로퍼옥사이드/아세토니트릴/물(10:87:3)로 처리함으로써 수행되었다. DDTT(AM Chemicals사로부터 구입), PADS 및/또는 Beaucage 시약과 같은 황 전달 시약을 사용함으로써 포스포로티오에이트에 대한 포스파이트의 산화에 의해 포스포로티오에이트를 도입시켰다. 콜레스테롤 포스포라미다이트를 사내에서 합성하고 디클로로메탄중에 0.1 M의 농도로 사용하였다. 상기 콜레스테롤 포스포라미다이트에 대한 커플링 시간은 16분이다.

[0922] **탈보호 I(핵염기 탈보호)**

[0923] 합성 완료 후, 지지체를 100 ㎖ 유리병(VWR)으로 이동시켰다. 55℃에서 6.5시간 동안 80 ㎖의 에탄올 암모니아 혼합물[암모니아:에탄올(3:1)]을 사용하여 염기와 포스페이트기의 동시 탈보호에 의해 지지체로부터 올리고뉴클레오티드를 절단하였다. 상기 병을 얼음 상에서 간단히 냉각시킨 후, 에탄올 암모니아 혼합물을 새로운 250-㎖ 병내로 여과시켰다. 에탄올/물(1:1 v/v)의 2 x 40 ㎖ 부분을 사용하여 CPG를 세척하였다. 이후, 혼합물의 부피를 회전증발(roto-vap)에 의해 약 30 ㎖까지 감소시켰다. 이후, 혼합물을 드라이아이스상에서 동결시키고, 고속 진공기(speed vac)상의 진공 하에서 건조시켰다.

[0924] **탈보호 II(2'-TBDMS 기의 제거)**

[0925] 상기 건조된 잔여물을 26 ㎖의 트리에틸아민, 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(TEA·3HF) 또는 피리딘-HF 및 DMSO(3:4:6)에 재현탁시키고, 90분 동안 60℃에서 가열하여 2' 위치에서 *3차*-부틸디메틸실릴(TBDMS) 기를 제거하였다. 이후, 50 ㎖의 20 mM 소듐 아세테이트를 사용하여 반응을 켄칭시키고, pH를 6.5로 조정하였다. 올리고뉴클레오티드를 정제시까지 냉동고에 보관하였다.

[0926] **분석**

[0927] 올리고뉴클레오티드를 정제하기 전에 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석하였고, 완충액 및 컬럼의 선택을 서열 및/또는 컨쥬게이션된 리간드의 특성에 의존하였다.

[0928] **HPLC 정제**

[0929] 리간드-컨쥬게이션된 올리고뉴클레오티드를 역상 조제용 HPLC에 의해 정제하였다. 컨쥬게이션되지 않은 올리고뉴클레오티드를 사내에서 패킹된 TSK 겔 컬럼상에서 음이온-교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충액은 10% CH_3CN

중의 20 mM 소듐 포스페이트(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH_3CN, 1 M NaBr 중의 20 mM 소듐 포스페이트(pH 8.5)(완충액 B)이다. 전장 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 풀링(pooling)시키고, 탈염시키고, 동결건조시켰다. 약 0.15 OD의 탈염된 올리고뉴클레오티드를 150 ㎕까지 물에 희석시킨 후, CGE 및 LC/MS 분석용의 특정 바이알내로 피펫팅(pipetting)하였다. 이후, 화합물을 LC-ESMS 및 CGE에 의해 분석하였다.

[0930] **siRNA 제조**

[0931] siRNA의 일반적 제조를 위해, 당량 몰의 센스 및 안티센스 가닥을 5분 동안 95℃에서 1xPBS 중에서 가열하고, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 듀플렉스의 온전성을 HPLC 분석에 의해 확인하였다.

[0932] 핵산 서열은 표준 명명법, 특히 표 1의 약어를 이용하여 하기 제시된다.

[0933] **[표 1] 핵산 서열 표시에서 사용된 뉴클레오티드 단량체의 약어**

[0934] 올리고뉴클레오티드로 제시되는 경우 상기 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 서로 연결되어 있음이 이해될 것이다.

약어	뉴클레오티드(들)/ 뉴클레오시드
A	아데노신-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로유리딘-5'-포스페이트 또는 아데노신
Ab	베타-L-아데노신-3`-포스페이트, 베타-L-아데노신-5`-포스페이트 또는 베타-L-아데노신
Abs	베타-L-아데노신-3`-포스포로티오에이트
Af	2'-데옥시-2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로아데노신-5'-포스페이트 또는 2'-데옥시-2'-플루오로아데노신
Afs	2'-데옥시-2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트, 시티딘-5'-포스페이트 또는 시티딘
Cb	베타-L-시티딘-3'-포스페이트 또는 베타-L-시티딘
Cbs	베타-L-시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cf	2'-데옥시-2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로시티딘-5'-포스페이트 또는 2'-데옥시-2'-플루오로시티딘
Cfs	2'-데옥시-2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트 또는 2'-O-헥사데실-시티딘
(Chds)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트, 구아노신-5'-포스페이트 또는 구아노신
Gb	베타-L-구아노신-3`-포스페이트, 베타-L-구아노신-5`-포스페이트 또는 베타-L-구아노신
Gbs	베타-L-구아노신-3`-포스포로티오에이트
Gf	2'-데옥시-2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로구아노신-5'-포스페이트 또는 2'-데옥시-2'-플루오로구아노신
Gfs	2'-데옥시-2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸유리딘-3'-포스페이트, 5'-메틸유리딘-5'-포스페이트 또는 5'-메틸유리딘

[0935]

[0936]

Tb	베타-L-티미딘-3'-포스페이트, 베타-L-티미딘-5'-포스페이트 또는 베타-L-티미딘
Tbs	베타-L-티미딘-3'-포스포로티오에이트
Tf	2'-데옥시-2'-플루오로-5-메틸유리딘-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로-5-메틸유리딘-3'-포스페이트 또는 2'-데옥시-2'-플루오로-5-메틸유리딘
Tfs	2'-데옥시-2'-플루오로-5-메틸유리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸유리딘-3'-포스포로티오에이트
U	유리딘-3'-포스페이트, 유리딘-5'-포스페이트 또는 유리딘-
Ub	베타-L-유리딘-3`-포스페이트, 베타-L-유리딘-5`-포스페이트 또는 베타-L-유리딘
Ubs	베타-L-유리딘-3`-포스포로티오에이트
Uf	2'-데옥시-2'-플루오로유리딘-3'-포스페이트, 2'-데옥시-2'-플루오로유리딘 또는 2'-데옥시-2'-플루오로유리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-데옥시-2'-플루오로유리딘 -3'-포스포로티오에이트
(Uhd)	2'-O-헥사데실-유리딘-3'-포스페이트, 2'-O-헥사데실-유리딘-6'-포스페이트 또는 2'-O-헥사데실-유리딘
(Uhds)	2'-O-헥사데실-유리딘-3'-포스포로티오에이트
Us	유리딘 -3'-포스포로티오에이트
N	임의의 뉴클레오티드 (G, A, C, T 또는 U)
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트, 2'-O-메틸아데노신-5'-포스페이트 또는 2'-O-메틸아데노신
as	2'-O-메틸아데노신-3'- 포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트, 2'-O-메틸시티딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메틸시티딘
cs	2'-O-메틸시티딘-3'- 포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트, 2'-O-메틸구아노신-5'-포스페이트 또는 2'-O-메틸구아노신
gs	2'-O-메틸구아노신-3'- 포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸유리딘-3'-포스페이트, 2'-O-메틸-5-메틸유리딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메틸-5-메틸유리딘
ts	2'-O-메틸-5-메틸유리딘-3'-포스포로티오에이트

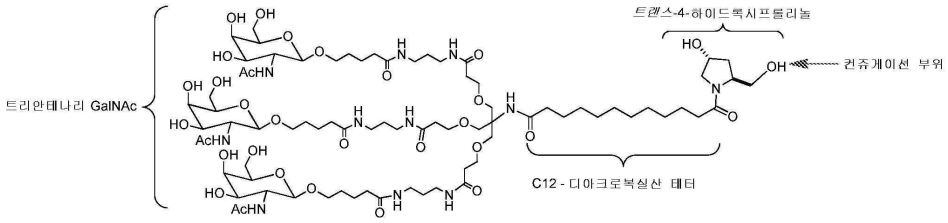
[0937]

u	2'-O-메틸유리딘-3'-포스페이트, 2'-O-메틸유리딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메틸유리딘
us	2'-O-메틸유리딘-3'-포스포로티오에이트
dA	2`-데옥시아데노신-3`-포스페이트, 2`-데옥시아데노신-5`-포스페이트 또는 2`-데옥시아데노신
dAs	2`-데옥시아데노신-3`-포스포로티오에이트
dC	2`-데옥시시티딘-3`-포스페이트, 2`-데옥시시티딘-5`-포스페이트 또는 2`-데옥시시티딘
dCs	2`-데옥시시티딘-3`-포스포로티오에이트
dG	2`-데옥시구아노신-3`-포스페이트, 2`-데옥시구아노신-5`-포스페이트 또는 2`-데옥시구아노신
dGs	2`-데옥시구아노신-3`-포스포로티오에이트 또는 2`-데옥시구아노신
dT	2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트, 2'-데옥시티미딘-5'-포스페이트 또는 2'-데옥시티미딘
dTs	2`-데옥시티미딘-3`-포스포로티오에이트
dU	2`-데옥시유리딘-3'-포스페이트, 2`-데옥시유리딘-5'-포스페이트 또는 2'-데옥시유리딘
s	포스포로티오에이트 결합
L96[1]	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일)]-4-하이드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬)3
(Aeo)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스페이트, 2'-O-메톡시에틸아데노신-5'-포스페이트 또는 2'-O-메톡시에틸아데노신
(Aeos)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
(Ceo)	2'-O-메톡시에틸시티딘-3'-포스페이트, 2'-O-메톡시에틸시티딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메톡시에틸시티딘
(Ceos)	2'-O-메톡시에틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
(Geo)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스페이트, 2'-O-메톡시에틸구아노신-5'-포스페이트 또는 2'-O-메톡시에틸구아노신
(Geos)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'- 포스포로티오에이트

(Teo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸유리딘-3'-포스페이트, 2'-O-메톡시에틸-5-메틸유리딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메톡시에틸-5-메틸유리딘
(Teos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸유리딘-3'- 포스포로티오에이트
(m5Ceo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'-포스페이트, 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-5'-포스페이트 또는 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘
(m5Ceos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'- 포스포로티오에이트
(Agn)	1-(2,3-디하이드록시프로필)아데닌-2-포스페이트, 1-(2,3-디하이드록시프로필)아데닌-3-포스페이트 또는 1-(2,3-디하이드록시프로필)아데닌
(Agns)	1-(2,3-디하이드록시프로필)아데닌-2-포스포로티오에이트
(Cgn)	1-(2,3-디하이드록시프로필)시토신-2-포스페이트, 1-(2,3-디하이드록시프로필)시토신-3-포스페이트 또는 1-(2,3-디하이드록시프로필)시토신
(Cgns)	1-(2,3-디하이드록시프로필)시토신-2-포스포로티오에이트
(Ggn)	1-(2,3-디하이드록시프로필)구아닌-2-포스페이트, 1-(2,3-디하이드록시프로필)구아닌-3-포스페이트 또는 1-(2,3-디하이드록시프로필)구아닌
(Ggns)	1-(2,3-디하이드록시프로필)구아닌-2-포스포로티오에이트
(Tgn)	1-(2,3-디하이드록시프로필)티민-2-포스페이트, 1-(2,3-디하이드록시프로필)티민-3-포스페이트 또는 1-(2,3-디하이드록시프로필)티민
(Tgns)	1-(2,3-디하이드록시프로필)티민-2-포스포로티오에이트
(Ugn)	1-(2,3-디하이드록시프로필)우라실-2-포스페이트, 1-(2,3-디하이드록시프로필)우라실-3-포스페이트 또는 1-(2,3-디하이드록시프로필)티민
(Ugns)	1-(2,3-디하이드록시프로필)우라실-2-포스포로티오에이트

[0938]

[0939] [1]L96의 화학 구조는 하기와 같다:

[0940] 

[0941] **실시예 2. ALAS1 siRNA 설계 및 합성**

[0942] **실험 방법**

[0943] **생물정보학**

[0944] 전사물

[0945] NCBI Gene 데이터베이스에 주석이 달린 인간, 레서스(마카카 물라타(*Macaca mulatta*)), 마우스, 및 래트 ALAS1 전사물을 표적으로 하는 siRNA를 확인하기 위해 siRNA 설계를 수행하였다 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). 설계는 NCBI RefSeq 콜렉션으로부터의 하기 전사물을 사용하였다: 인간 -NM_000688.4 (도 3 참조), NM_199166.1; 레서스 - XM_001090440.2, XM_001090675.2; 마우스 - NM_020559.2; 래트 -NM_024484.2. 고도의 영장류/설치류 서열 상이로 인해, 인간 및 레서스 전사물 단독; 인간, 레서스, 마우스, 및 래트 전사물 단독; 및 마우스 및 래트 전사물 단독을 매치시키는 듀플렉스를 함유하는 배치(batch)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 여러 별개의 배치에서 siRNA 듀플렉스를 설계하였다. 대부분의 siRNA 듀플렉스를 각각의 설계 배치에서 고려된 나열된 인간 전사물 및 다른 종 전사물과 100% 동일성을 공유하도록 설계하였다 (상기). 일부 예에서(표 8 참조), 안티센스 가닥:표적 mRNA 상보성 염기쌍이 GC 또는 CG 쌍인 경우 첫 번째 안

티센스(마지막 센스) 위치에서 듀플렉스와 mRNA 표적 사이의 미스매치가 허용되었다. 이들 경우에서, 첫 번째 안티센스:마지막 센스 쌍에서 UA 또는 AU 쌍을 갖도록 듀플렉스를 설계하였다. 따라서, 듀플렉스는 상보성을 유지하였으나, 표적에 관해 미스매치였다(U:C, U:G, A:C, 또는 A:G). 상기 "UA-스왑(UA-swap)" 듀플렉스 중 18개를 인간/레서스/마우스/래트 세트의 일부로서 설계하였다(위치 컬럼에서 "C19U", "G19U", "C19A" 또는 "G19A" 라벨에 관한 표 8 내의 듀플렉스 참조).

[0946] siRNA 설계, 특이성, 및 효능 예측

[0947] 모든 가능한 19머의 예측 특이성을 각각의 서열로부터 예측하였다. 이후, 7개의 뉴클레오티드보다 긴 반복이 결핍된 후보 19머를 선택하였다. 이들 1510개의 후보 인간/레서스, 114개의 인간/레서스/마우스/래트, 및 717개의 마우스/래트 siRNA를 파이썬 구문(python script) 'BruteForce.py'에서 실행되는 철저한 "브루트-포스(brute-force)" 알고리즘을 이용한 적절한 전사체(인간, 레서스, 개, 마우스, 또는 래트 NCBI Refseq 세트 내에서 NM_ 및 XM_ 기록의 세트로 정의됨)에 대한 광범위한 검색에서 사용하였다. 상기 구문은 다음으로 전사물-올리고 정렬을 분석하여 siRNA와 임의의 잠재적 '표적외(off-target)' 전사물 사이의 미스매치의 위치 및 수를 기초로 한 스코어를 발생시켰다. 표적외 스코어에 가중치를 더해 분자의 5' 말단으로부터의 위치 2 내지 9에서 siRNA의 '시드(seed)' 영역에서의 차이를 강조하였다. 개별적 미스매치 스코어를 합침으로써 브루트-포스 검색으로부터의 각각의 올리고-전사물 쌍에 미스매치 스코어를 제공하였고, 위치 2 내지 9에서의 미스매치는 2.8로 계산되었고, 절단 부위 위치 10 내지 11에서의 미스매치는 1.2로 계산되었고, 영역 12 내지 19에서의 미스매치는 1.0으로 계산되었다. 각각의 올리고의 3개의 별개의 시드-유래된 헥사머로부터 유래된 헵타머 및 옥토머의 빈도를 비교함으로써 추가 표적외 예측을 수행하였다. 5' 시작부와 관련하여 위치 2 내지 7로부터의 헥사머를 2개의 헵타머 및 1개의 옥토머를 생성시키기 위해 사용하였다. 본 발명자는 헥사머에 3' A를 첨가함으로써 '헵타머1'을 생성시켰고, 헥사머에 5' A를 첨가함으로써 헵타머2를 생성시켰고, 헥사머의 5' 및 3' 말단 둘 모두에 A를 첨가함으로써 옥토머를 생성시켰다. 인간, 레서스, 마우스, 또는 래트 3'UTRome에서의 옥토머 및 헵타머의 빈도(NCBI's Refseq 데이터베이스로부터의 전사체의 서브시퀀스로 정의되며, 여기서 코딩 영역 'CDS'의 말단이 명백히 정의됨)를 예비-계산하였다. 옥토머 빈도를 옥토머 빈도의 범위로부터의 중간 값을 이용하여 헵타머 빈도로 표준화시켰다. 이후, ((3 X 표준화된 옥토머 수) + (2 X 헵타머2 수) + (1 X 헵타머1 수))의 합계를 계산함으로써 'mirSeedScore'를 계산하였다.

[0948] 둘 모두의 siRNA 가닥을 계산된 스코어에 따라 특이성의 부류로 지정하였고, 3을 초과하는 스코어를 매우 특이적인 것으로 보며, 3을 특이적인 것으로 보고, 2.2 내지 2.8을 중간정도로 특이적인 것으로 보았다. 본 발명자는 안티센스 가닥의 특이성에 의해 분류하였다. 이후, 본 발명자는 안티센스 올리고가 첫 번째 위치에서 GC가 결핍되고, 위치 13 및 14 둘 모두에서 G가 결핍되고, 시드 영역 내에 3개 이상의 Us 또는 As(높은 예측 효능을 갖는 듀플렉스의 특징)를 갖는 듀플렉스를 선택하였다.

[0949] 센스 및 안티센스 가닥 각각에 21 및 23개의 뉴클레오티드 길이의 후보 GalNac-컨쥬게이션된 듀플렉스를 3' 방향으로 안티센스 19머를 4개의 추가의 뉴클레오티드 연장시킴으로써 설계하였다(표적 전사물과의 완전한 상보성을 보존함). 센스 가닥을 안티센스 23머의 처음 21개의 뉴클레오티드의 역 상보체로 상술하였다. 모두 23개의 뉴클레오티드의 전역에서 모든 선택된 종의 전사물과 완전한 매치가 유지된 듀플렉스를 선택하였다.

[0950] siRNA 서열 선택

[0951] 인간/레서스로부터 유래된 전체 90개의 센스 및 90개의 안티센스, 인간/레서스/마우스/마우스/래트로부터 유래된 40개의 센스 및 40개의 안티센스, 및 마우스/래트 siRNA 19머 올리고로부터 유래된 40개의 센스 및 40개의 안티센스를 합성하고, 듀플렉스를 형성시켰다. 인간/레서스 21/23머 올리고로부터 유래된 전체 45개의 센스 및 45개의 안티센스를 합성하여 45개의 GalNac-컨쥬게이션된 듀플렉스를 생성시켰다.

[0952] 변형된 듀플렉스의 센스 및 안티센스 가닥의 서열이 표 2에 제시되며, 변형되지 않은 듀플렉스의 센스 및 안티센스 가닥의 서열이 표 3에 제시된다.

[0953] **ALAS1 서열의 합성**

[0954] 1 또는 0.2 umol 규모로 MerMade 192 합성기에서 ALAS1 서열을 합성하였다. 트랜스퀙션 시약을 이용하여 시험관내 스크리닝에 대해 2'O-메틸 변형을 갖는 단일 가닥을 제조하였다. 세포에서의 자유 흡수를 위해 21머 내지 23머 설계로 센스 가닥 상에 2'F 및 2'-O-메틸 변형을 함유하는 서열을 이용하여 3' GalNAc 컨쥬게이트를 제조하였다. 목록 내의 모든 21머 서열에 대해, 하기 상술되는 바와 같은 '엔도라이트(endolight)' 화학을 적용시켰다.

[0955] · 센스 가닥 내의 모든 피리미딘(시토신 및 유리딘)은 2'-O-메틸 염기(2' O-메틸 C 및 2'-O-메틸 U)를 함유하였다.

[0956] · 안티센스 가닥에서, 리보 A 뉴클레오시드에 인접(5' 위치를 향함)한 피리미딘을 이들의 상응하는 2-O-메틸 뉴클레오시드로 대체하였다.

[0957] · 센스 및 안티센스 서열 둘 모두의 3' 말단에 2개의 염기 dTsdT 연장부를 도입시켰다.

[0958] · 서열 파일을 텍스트 파일로 전환시켜 이를 MerMade 192 합성 소프트웨어에서의 로딩에 적합하게 만들었다.

[0959] GalNAc 컨쥬게이션된 센스 가닥 및 상보성 안티센스 서열에 대해, 2'O-메틸 뉴클레오시드를 갖는 리보와 조합된 2'F 및 다른 변형된 뉴클레오시드를 도입시켰다. 센스 가닥에 대해 GalNAc 변형된 CPG 지지체 및 안티센스 서열 상의 보편적 지지체로 변형된 CPG 상에서 합성을 수행하였다.

[0960] 합성, 절단 및 탈보호:

[0961] ALAS1 서열의 합성은 포스포라미다이트 화학을 이용한 고체 지지된 올리고뉴클레오티드 합성을 이용하였다. 21머 엔도라이트 서열에 대해, 데옥시 티미딘 CPG를 고체 지지체로 사용한 한편, GalNAc 컨쥬게이트에 대해서는, 센스 가닥에 대해 GalNAc 고체 지지체 및 안티센스 가닥에 대해서는 보편적 CPG를 사용하였다.

[0962] 상기 서열의 합성을 96 웰 플레이트에서 1 또는 0.2 um 규모로 수행하였다. 아미다이트 용액을 0.1 M 농도로 제조하였고, 에틸 티오 테트라졸(아세토니트릴 중 0.6 M)을 활성제로 사용하였다.

[0963] 합성된 서열을 절단하고, 첫 번째 단계에서 메틸아민 및 두 번째 단계에서 플루오라이드 시약을 이용하여 96웰 플레이트에서 탈보호하였다. GalNAc 및 2'F 뉴클레오시드 함유 서열에 대해, 탈보호 조건을 변형시켰다. 절단 및 탈보호 후의 서열을 아세톤:에탄올(80:20) 혼합물을 이용하여 침전시키고, 펠렛을 0.2 M 소듐 아세테이트 완충액 중에 재현탁시켰다. 각각의 서열로부터의 샘플을 LC-MS에 의해 분석하여 정체를 확인하고, 정량에 대해 UV를 이용하고, IEX 크로마토그래피에 의해 선택된 세트의 샘플을 분석하여 순도를 결정하였다.

[0964] 정제 및 탈염:

[0965] ALAS1 서열을 침전시키고, Sephadex 컬럼을 이용하여 AKTA Purifier 시스템에서 정제하였다. ALAS1ess를 주위 온도에서 수행하였다. 샘플 주입 및 수거를 96 웰(1.8 mℓ-딥 웰) 플레이트에서 수행하였다. 전장 서열에 해당하는 단일 피크를 용리액에서 수거하였다. 탈염된 ALAS1 서열을 농도(A260에서의 UV 측정에 의함) 및 순도(이온 교환 HPLC에 의함)에 대해 분석하였다. 이후, 상보성 단일 가닥을 1:1의 화학량론 비로 조합하여 siRNA 듀플렉스를 형성시켰다.

[0966] [표 2] 인간 ALAS1 변형된 단일 가닥 및 듀플렉스 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	전사물 (NM_ 000688.4) 상의 위치	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
2	3	522-540	AD-55078.2	cuccGGccAGuGAGAAAGAdTsdT	UCUUUCUcACUGGCCGGAGdTsdT
4	5	669-687	AD-55084.2	uGGcAGcAcAGAuGAAucAdTsdT	UGAUUcAUCUGUGCUGCcAdTsdT
6	7	790-808	AD-55090.2	cAGuGuGGuuAGuGuGAAAdTsdT	UUUcAcACuAACcAcACUGdTsdT
8	9	853-871	AD-55096.2	cAucAuGcAAAAGcAAAGAdTsdT	UCUUUGCUUUUGcAUGAUGdTsdT
10	11	876-894	AD-55102.2	AAAGAGuGucucAucuucudTsdT	AGAAGAUGAGAcACUCUUUdTsdT
12	13	877-895	AD-55106.2	AAGAGuGucucAucuucuudTsdT	AAGAAGAUGAGAcACUCUUdTsdT
14	15	914-932	AD-55111.2	ucuGuuuccAcuuuucAGudTsdT	ACUGAAAAGUGGAAAcAGAdTsdT
16	17	923-941	AD-55073.2	AcuuuucAGuAuGAucGuudTsdT	AACGAUcAuACUGAAAAGUdTsdT
18	19	926-944	AD-55079.2	uuucAGuAuGAucGuuucudTsdT	AGAAACGAUcAuACUGAAAdTsdT
20	21	927-945	AD-55085.2	uucAGuAuGAucGuuucuudTsdT	AAGAAACGAUcAuACUGAAdTsdT
22	23	928-946	AD-55091.2	ucAGuAuGAucGuuucuuudTsdT	AAAGAAACGAUcAuACUGAdTsdT
24	25	932-950	AD-55097.2	uAuGAucGuuucuuuGAGAdTsdT	UCUcAAAGAAACGAUcAuAdTsdT
26	27	973-991	AD-55103.2	uGAccAcAccuAucGAGuudTsdT	AACUCGAuAGGUGUGGUcAdTsdT
28	29	975-993	AD-55107.2	AccAcAccuAucGAGuuuudTsdT	AAAACUCGAuAGGUGUGGUdTsdT
30	31	1029-1047	AD-55112.2	uGGcAGAuGAcuAuucAGAdTsdT	UCUGAAuAGUcAUCUGCcAdTsdT
32	33	1077-1095	AD-55074.2	ucuGGuGcAGuAAuGAcuAdTsdT	uAGUcAUuACUGcACcAGAdTsdT
34	35	1124-1142	AD-55080.2	uGuGGGGcAGuuAuGGAcAdTsdT	UGUCcAuAACUGCCCcAcAdTsdT
36	37	1137-1155	AD-55086.2	uGGAcAcuuuGAAAcAAcAdTsdT	UGUUGUUUcAAAGUGUCcAdTsdT
38	39	1182-1200	AD-55098.2	AuAuuucuGGAAcuAGuAAdTsdT	UuACuAGUUCcAGAAAuAUdTsdT
40	41	1184-1202	AD-55104.2	AuuucuGGAAcuAGuAAAudTsdT	AUUuACuAGUUCcAGAAAUdTsdT
42	43	1185-1203	AD-55108.2	uuucuGGAAcuAGuAAAuudTsdT	AAUUuACuAGUUCcAGAAAdTsdT
44	45	1188-1206	AD-55113.2	cuGGAAcuAGuAAAuuccAdTsdT	UGGAAUUuACuAGUUCcAGdTsdT
46	47	1325-1343	AD-55075.2	uGuGAGAuuuAcucuGAuudTsdT	AAUcAGAGuAAAUCUcAcAdTsdT
48	49	1364-1382	AD-55081.2	AuccAAGGGAuucGAAAcAdTsdT	UGUUUCGAAUCCCUUGGAUdTsdT
50	51	1382-1400	AD-55087.2	AGccGAGuGccAAAGuAcAdTsdT	UGuACUUUGGcACUCGGCUdTsdT
52	53	1478-1496	AD-55093.2	uuuGAAAcuGuccAuucAAdTsdT	UUGAAUGGAcAGUUUcAAAdTsdT
54	55	1531-1549	AD-55099.2	uGAuGuGGcccAuGAGuuudTsdT	AAACUcAUGGGCcAcAUcAdTsdT
56	57	1631-1649	AD-53573.3	GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT	UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT
58	59	1637-1655	AD-55109.2	ccAAAAAuGGAcAucAuuudTsdT	AAAUGAUGUCcAUUUUUGGdTsdT

[0967]

60	61	1706-1724	AD-55114.2	AcGAGuucucuGAuuGAcAdTsdT	UGUcAAUcAGAGAACUCGUdTsdT
62	63	1962-1980	AAGucuGuGAuGAAcuAAudTsdT	AUuAGUUcAUcAcAGACUUdTsdT
64	65	1967-1985	uGuGAuGAAcuAAuGAGcAdTsdT	UGCUcAUuAGUUcAUcAcAdTsdT
66	67	1977-1995	uAAuGAGcAGAcAuAAcAudTsdT	AUGUuAUGUCUGCUcAUuAdTsdT
68	69	2189-2207	uuuGAAGuGAuGAGuGAAAdTsdT	UUUcACUcAUcACUUcAAAdTsdT
70	71	2227-2245	AGGcuuGAGcAAGuuGGuAdTsdT	uACcAACUUGCUcAAGCCUdTsdT
72	73	2313-2331	ucuucAGAGuuGucuuuAudTsdT	AuAAAGAcAACUCUGAAGAdTsdT
74	75	2317-2335	cAGAGuuGucuuuAuAuGudTsdT	AcAuAuAAAGAcAACUCUGdTsdT
76	77	2319-2337	GAGuuGucuuuAuAuGuGAdTsdT	UcAcAuAuAAAGAcAACUCdTsdT
78	79	2320-2338	AGuuGucuuuAuAuGuGAAdTsdT	UUcAcAuAuAAAGAcAACUdTsdT
80	81	2344-2362	uuAuAuuAAAuuuuAAucudTsdT	AGAUuAAAAUUuAAuAuAAdTsdT
82	83	2352-2370	AAuuuuAAucuAuAGuAAAdTsdT	UUuACuAuAGAUuAAAAUUdTsdT
84	85	2353-2371	AuuuuAAucuAuAGuAAAAdTsdT	UUUuACuAuAGAUuAAAAUdTsdT
86	87	2376-2394	AGuccuGGAAAuAAAuucudTsdT	AGAAUUuAUUUCcAGGACUdTsdT
88	89	358-376	cuGcccAuucuuAucccGAdTsdT	UCGGGAuAAGAAUGGGcAGdTsdT
90	91	789-807	ccAGuGuGGuuAGuGuGAAdTsdT	UUcAcACuAACcAcACUGGdTsdT
92	93	1076-1094	GucuGGuGcAGuAAuGAcudTsdT	AGUcAUuACUGcACcAGACdTsdT
94	95	1253-1271	GcAcucuuGuuuuccucGudTsdT	ACGAGGAAAAcAAGAGUGCdTsdT
96	97	1544-1562	GAGuuuGGAGcAAucAccudTsdT	AGGUGAUUGCUCcAAACUCdTsdT
98	99	2228-2246	GGcuuGAGcAAGuuGGuAudTsdT	AuACcAACUUGCUcAAGCCdTsdT
100	101	404-422	GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT	AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT
102	103	404-422	GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT	AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT
104	105	866-884	cAAAGAccAGAAAGAGuGudTsdT	AcACUCUUUCUGGUCUUUGdTsdT
106	107	1080-1098	GGuGcAGuAAuGAcuAccudTsdT	AGGuAGUcAUuACUGcACCdTsdT
108	109	1258-1276	cuuGuuuuccucGuGcuuudTsdT	AAAGcACGAGGAAAAcAAGdTsdT
110	111	1616-1634	GGGGAucGGGAuGGAGucAdTsdT	UGACUCcAUCCCGAUCCCCdTsdT
112	113	2230-2248	cuuGAGcAAGuuGGuAucudTsdT	AGAuACcAACUUGCUcAAGdTsdT
114	115	436-454	ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT	AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTsdT
116	117	436-454	ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT	AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTsdT
118	119	885-903	cucAucuucuucAAGAuAAdTsdT	UuAUCUUGAAGAAGAUGAGdTsdT
120	121	1127-1145	GGGGcAGuuAuGGAcAcuudTsdT	AAGUGUCcAuAACUGCCCCdTsdT
122	123	1315-1333	GAuGccAGGcuGuGAGAuudTsdT	AAUCUcAcAGCCUGGcAUCdTsdT
124	125	1870-1888	GAGAcAGAuGcuAAuGGAudTsdT	AUCcAUuAGcAUCUGUCUCdTsdT
126	127	2286-2304	ccccAGGccAuuAucAuAudTsdT	AuAUGAuAAUGGCCUGGGGdTsdT
128	129	489-507	cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT	UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT
130	131	489-507	cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT	UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT
132	133	915-933	cuGuuuccAcuuuucAGuAdTsdT	uACUGAAAAGUGGAAAcAGdTsdT
134	135	1138-1156	GGAcAcuuuGAAAcAAcAudTsdT	AUGUUGUUUcAAAGUGUCCdTsdT
136	137	1324-1342	cuGuGAGAuuuAcucuGAudTsdT	AUcAGAGuAAAUCUcAcAGdTsdT
138	139	1927-1945	cccuGuGcGGGuuGcAGAudTsdT	AUCUGcAACCCGcAcAGGGdTsdT
140	141	2312-2330	GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT	uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT

[0968]

142	143	646-664	AD-53535.1	cAcuGcAAGcAAAuGcccudTsdT	AGGGcAUUUGCUUGcAGUGdTsdT
144	145	922-940	AD-53536.1	cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT	ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT
146	147	1163-1181	AD-53537.1	GGGGcAGGuGGuAcuAGAAdTsdT	UUCuAGuACcACCUGCCCCdTsdT
148	149	1347-1365	AD-53538.1	GGAAccAuGccuccAuGAudTsdT	AUcAUGGAGGcAUGGUUCCdTsdT
150	151	1964-1982	AD-53539.1	GucuGuGAuGAAcuAAuGAdTsdT	UcAUuAGUUcAUcAcAGACdTsdT
152	153	2321-2339	AD-53540.1	GuuGucuuuAuAuGuGAAudTsdT	AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTsdT
154	155	671-689	AD-53541.1	GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT	UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT
156	157	924-942	AD-53542.1	cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT	AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT
158	159	1164-1182	AD-53543.1	GGGcAGGuGGuAcuAGAAAdTsdT	UUUCuAGuACcACCUGCCCdTsdT
160	161	1460-1478	AD-53544.1	GuccccAAGAuuGuGGcAudTsdT	AUGCcAcAAUCUUGGGGACdTsdT
162	163	1976-1994	AD-53545.1	cuAAuGAGcAGAcAuAAcAdTsdT	UGUuAUGUCUGCUcAUuAGdTsdT
164	165	786-804	AD-53546.1	GccccAGuGuGGuuAGuGudTsdT	AcACuAACcAcACUGGGGCdTsdT
166	167	935-953	AD-53547.1	GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT	UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTsdT
168	169	1165-1183	AD-53548.1	GGcAGGuGGuAcuAGAAAudTsdT	AUUUCuAGuACcACCUGCCdTsdT
170	171	1530-1548	AD-53549.1	GuGAuGuGGcccAuGAGuudTsdT	AACUcAUGGGCcAcAUcACdTsdT
172	173	2003-2021	AD-53550.1	cAAGcAAucAAuuAcccuAdTsdT	uAGGGuAAUUGAUUGCUUGdTsdT
174	175	788-806	AD-53551.1	cccAGuGuGGuuAGuGuGAdTsdT	UcAcACuAACcAcACUGGGdTsdT
176	177	974-992	AD-53552.1	GAccAcAccuAucGAGuuudTsdT	AAACUCGAuAGGUGUGGUCdTsdT
178	179	1191-1209	AD-53553.1	GAAcuAGuAAAuuccAuGudTsdT	AcAUGGAAUUuACuAGUUCdTsdT
180	181	1541-1559	AD-53554.1	cAuGAGuuuGGAGcAAucAdTsdT	UGAUUGCUCcAAACUcAUGdTsdT
182	183	2075-2093	AD-53555.1	ccccAGAuGAuGAAcuAcudTsdT	AGuAGUUcAUcAUCUGGGGdTsdT
184	185	360-378	AD-53561.1	GcccAuucuuAucccGAGudTsdT	ACUCGGGAuAAGAAUGGGCdTsdT
186	187	1356-1374	AD-53567.1	ccuccAuGAuccAAGGGAudTsdT	AUCCCUUGGAUcAUGGAGGdTsdT
188	189	1631-1649	AD-53573.1	GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT	UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT
190	191	1634-1652	AD-53579.1	AuGccAAAAAuGGAcAucAdTsdT	UGAUGUCcAUUUUUGGcAUdTsdT

[0969]

[0970] [표 3] 인간 ALAS1 변형되지 않은 단일 가닥 및 듀플렉스 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	전사물 (NM_ 000688.4) 상의 위치	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
192	193	522-540	AD-55078.2	CUCCGGCCAGUGAGAAAGA	UCUUUCUCACUGGCCGGAG
194	195	669-687	AD-55084.2	UGGCAGCACAGAUGAAUCA	UGAUUCAUCUGUGCUGCCA
196	197	790-808	AD-55090.2	CAGUGUGGUUAGUGUGAAA	UUUCACACUAACCACACUG
198	199	853-871	AD-55096.2	CAUCAUGCAAAAGCAAAGA	UCUUUGCUUUUGCAUGAUG
200	201	876-894	AD-55102.2	AAAGAGUGUCUCAUCUUCU	AGAAGAUGAGACACUCUUU
202	203	877-895	AD-55106.2	AAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUU
204	205	914-932	AD-55111.2	UCUGUUUCCACUUUUCAGU	ACUGAAAAGUGGAAACAGA
206	207	923-941	AD-55073.2	ACUUUUCAGUAUGAUCGUU	AACGAUCAUACUGAAAAGU
208	209	926-944	AD-55079.2	UUUCAGUAUGAUCGUUUCU	AGAAACGAUCAUACUGAAA
210	211	927-945	AD-55085.2	UUCAGUAUGAUCGUUUCUU	AAGAAACGAUCAUACUGAA
212	213	928-946	AD-55091.2	UCAGUAUGAUCGUUUCUUU	AAAGAAACGAUCAUACUGA
214	215	932-950	AD-55097.2	UAUGAUCGUUUCUUUGAGA	UCUCAAAGAAACGAUCAUA
216	217	973-991	AD-55103.2	UGACCACACCUAUCGAGUU	AACUCGAUAGGUGUGGUCA
218	219	975-993	AD-55107.2	ACCACACCUAUCGAGUUUU	AAAACUCGAUAGGUGUGGU
220	221	1029-1047	AD-55112.2	UGGCAGAUGACUAUUCAGA	UCUGAAUAGUCAUCUGCCA
222	223	1077-1095	AD-55074.2	UCUGGUGCAGUAAUGACUA	UAGUCAUUACUGCACCAGA
224	225	1124-1142	AD-55080.2	UGUGGGGCAGUUAUGGACA	UGUCCAUAACUGCCCCACA
226	227	1137-1155	AD-55086.2	UGGACACUUUGAAACAACA	UGUUGUUUCAAAGUGUCCA
228	229	1182-1200	AD-55098.2	AUAUUUCUGGAACUAGUAA	UUACUAGUUCCAGAAAUAU
230	231	1184-1202	AD-55104.2	AUUUCUGGAACUAGUAAAU	AUUUACUAGUUCCAGAAAU
232	233	1185-1203	AD-55108.2	UUUCUGGAACUAGUAAAUU	AAUUUACUAGUUCCAGAAA
234	235	1188-1206	AD-55113.2	CUGGAACUAGUAAAUUCCA	UGGAAUUUACUAGUUCCAG
236	237	1325-1343	AD-55075.2	UGUGAGAUUUACUCUGAUU	AAUCAGAGUAAAUCUCACA
238	239	1364-1382	AD-55081.2	AUCCAAGGGAUUCGAAACA	UGUUUCGAAUCCCUUGGAU
240	241	1382-1400	AD-55087.2	AGCCGAGUGCCAAAGUACA	UGUACUUUGGCACUCGGCU
242	243	1478-1496	AD-55093.2	UUUGAAACUGUCCAUUCAA	UUGAAUGGACAGUUUCAAA
244	245	1531-1549	AD-55099.2	UGAUGUGGCCCAUGAGUUU	AAACUCAUGGGCCACAUCA
246	247	1631-1649	AD-53573.3	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC
248	249	1637-1655	AD-55109.2	CCAAAAAUGGACAUCAUUU	AAAUGAUGUCCAUUUUUGG
250	251	1706-1724	AD-55114.2	ACGAGUUCUCUGAUUGACA	UGUCAAUCAGAGAACUCGU
252	253	1962-1980	AD-55076.2	AAGUCUGUGAUGAACUAAU	AUUAGUUCAUCACAGACUU
254	255	1967-1985	AD-55082.2	UGUGAUGAACUAAUGAGCA	UGCUCAUUAGUUCAUCACA
256	257	1977-1995	AD-55088.2	UAAUGAGCAGACAUAACAU	AUGUUAUGUCUGCUCAUUA
258	259	2189-2207	AD-55094.2	UUUGAAGUGAUGAGUGAAA	UUUCACUCAUCACUUCAAA

[0971]

260	261	2227-2245	AD-55100.2	AGGCUUGAGCAAGUUGGUA	UACCAACUUGCUCAAGCCU
262	263	2313-2331	AD-55105.2	UCUUCAGAGUUGUCUUUAU	AUAAAGACAACUCUGAAGA
264	265	2317-2335	AD-55110.2	CAGAGUUGUCUUUAUAUGU	ACAUAUAAAGACAACUCUG
266	267	2319-2337	AD-55115.2	GAGUUGUCUUUAUAUGUGA	UCACAUAUAAAGACAACUC
268	269	2320-2338	AD-55077.2	AGUUGUCUUUAUAUGUGAA	UUCACAUAUAAAGACAACU
270	271	2344-2362	AD-55083.2	UUAUAUUAAAUUUUAAUCU	AGAUUAAAAUUUAAUAUAA
272	273	2352-2370	AD-55089.2	AAUUUUAAUCUAUAGUAAA	UUUACUAUAGAUUAAAAUU
274	275	2353-2371	AD-55095.2	AUUUUAAUCUAUAGUAAAA	UUUUACUAUAGAUUAAAAU
276	277	2376-2394	AD-55101.2	AGUCCUGGAAAUAAAUUCU	AGAAUUUAUUUCCAGGACU
278	279	358-376	AD-53511.1	CUGCCCAUUCUUAUCCCGA	UCGGGAUAAGAAUGGGCAG
280	281	789-807	AD-53512.1	CCAGUGUGGUUAGUGUGAA	UUCACACUAACCACACUGG
282	283	1076-1094	AD-53513.1	GUCUGGUGCAGUAAUGACU	AGUCAUUACUGCACCAGAC
284	285	1253-1271	AD-53514.1	GCACUCUUGUUUUCCUCGU	ACGAGGAAAACAAGAGUGC
286	287	1544-1562	AD-53515.1	GAGUUUGGAGCAAUCACCU	AGGUGAUUGCUCCAAACUC
288	289	2228-2246	AD-53516.1	GGCUUGAGCAAGUUGGUAU	AUACCAACUUGCUCAAGCC
290	291	404-422	AD-53517.1	GGCAAAUCUCUGUUGUUCU	AGAACAACAGAGAUUUGCC
292	293	404-422	AD-53517.1	GGCAAAUCUCUGUUGUUCU	AGAACAACAGAGAUUUGCC
294	295	866-884	AD-53518.1	CAAAGACCAGAAAGAGUGU	ACACUCUUUCUGGUCUUUG
296	297	1080-1098	AD-53519.1	GGUGCAGUAAUGACUACCU	AGGUAGUCAUUACUGCACC
298	299	1258-1276	AD-53520.1	CUUGUUUUCCUCGUGCUUU	AAAGCACGAGGAAAACAAG
300	301	1616-1634	AD-53521.1	GGGGAUCGGGAUGGAGUCA	UGACUCCAUCCCGAUCCCC
302	303	2230-2248	AD-53522.1	CUUGAGCAAGUUGGUAUCU	AGAUACCAACUUGCUCAAG
304	305	436-454	AD-53523.1	CCCCAAGAUGAUGGAAGUU	AACUUCCAUCAUCUUGGGG
306	307	436-454	AD-53523.1	CCCCAAGAUGAUGGAAGUU	AACUUCCAUCAUCUUGGGG
308	309	885-903	AD-53524.1	CUCAUCUUCUUCAAGAUAA	UUAUCUUGAAGAAGAUGAG
310	311	1127-1145	AD-53525.1	GGGGCAGUUAUGGACACUU	AAGUGUCCAUAACUGCCCC
312	313	1315-1333	AD-53526.1	GAUGCCAGGCUGUGAGAUU	AAUCUCACAGCCUGGCAUC
314	315	1870-1888	AD-53527.1	GAGACAGAUGCUAAUGGAU	AUCCAUUAGCAUCUGUCUC
316	317	2286-2304	AD-53528.1	CCCCAGGCCAUUAUCAUAU	AUAUGAUAAUGGCCUGGGG
318	319	489-507	AD-53529.1	CAGCAGUACACUACCAACA	UGUUGGUAGUGUACUGCUG
320	321	489-507	AD-53529.1	CAGCAGUACACUACCAACA	UGUUGGUAGUGUACUGCUG
322	323	915-933	AD-53530.1	CUGUUUCCACUUUUCAGUA	UACUGAAAAGUGGAAACAG
324	325	1138-1156	AD-53531.1	GGACACUUUGAAACAACAU	AUGUUGUUUCAAAGUGUCC
326	327	1324-1342	AD-53532.1	CUGUGAGAUUUACUCUGAU	AUCAGAGUAAAUCUCACAG
328	329	1927-1945	AD-53533.1	CCCUGUGCGGGUUGCAGAU	AUCUGCAACCCGCACAGGG
330	331	2312-2330	AD-53534.1	GUCUUCAGAGUUGUCUUUA	UAAAGACAACUCUGAAGAC
332	333	646-664	AD-53535.1	CACUGCAAGCAAAUGCCCU	AGGGCAUUUGCUUGCAGUG
334	335	922-940	AD-53536.1	CACUUUUCAGUAUGAUCGU	ACGAUCAUACUGAAAAGUG
336	337	1163-1181	AD-53537.1	GGGGCAGGUGGUACUAGAA	UUCUAGUACCACCUGCCCC
338	339	1347-1365	AD-53538.1	GGAACCAUGCCUCCAUGAU	AUCAUGGAGGCAUGGUUCC
340	341	1964-1982	AD-53539.1	GUCUGUGAUGAACUAAUGA	UCAUUAGUUCAUCACAGAC

[0972]

342	343	2321-2339	AD-53540.1	GUUGUCUUUAUAUGUGAAU	AUUCACAUAUAAAGACAAC
344	345	671-689	AD-53541.1	GCAGCACAGAUGAAUCAGA	UCUGAUUCAUCUGUGCUGC
346	347	924-942	AD-53542.1	CUUUUCAGUAUGAUCGUUU	AAACGAUCAUACUGAAAAG
348	349	1164-1182	AD-53543.1	GGGCAGGUGGUACUAGAAA	UUUCUAGUACCACCUGCCC
350	351	1460-1478	AD-53544.1	GUCCCCAAGAUUGUGGCAU	AUGCCACAAUCUUGGGGAC
352	353	1976-1994	AD-53545.1	CUAAUGAGCAGACAUAACA	UGUUAUGUCUGCUCAUUAG
354	355	786-804	AD-53546.1	GCCCCAGUGUGGUUAGUGU	ACACUAACCACACUGGGGC
356	357	935-953	AD-53547.1	GAUCGUUUCUUUGAGAAAA	UUUUCUCAAAGAAACGAUC
358	359	1165-1183	AD-53548.1	GGCAGGUGGUACUAGAAAU	AUUUCUAGUACCACCUGCC
360	361	1530-1548	AD-53549.1	GUGAUGUGGCCCAUGAGUU	AACUCAUGGGCCACAUCAC
362	363	2003-2021	AD-53550.1	CAAGCAAUCAAUUACCCUA	UAGGGUAAUUGAUUGCUUG
364	365	788-806	AD-53551.1	CCCAGUGUGGUUAGUGUGA	UCACACUAACCACACUGGG
366	367	974-992	AD-53552.1	GACCACACCUAUCGAGUUU	AAACUCGAUAGGUGUGGUC
368	369	1191-1209	AD-53553.1	GAACUAGUAAAUUCCAUGU	ACAUGGAAUUUACUAGUUC
370	371	1541-1559	AD-53554.1	CAUGAGUUUGGAGCAAUCA	UGAUUGCUCCAAACUCAUG
372	373	2075-2093	AD-53555.1	CCCCAGAUGAUGAACUACU	AGUAGUUCAUCAUCUGGGG
374	375	360-378	AD-53561.1	GCCCAUUCUUAUCCCGAGU	ACUCGGGAUAAGAAUGGGC
376	377	1356-1374	AD-53567.1	CCUCCAUGAUCCAAGGGAU	AUCCCUUGGAUCAUGGAGG
378	379	1631-1649	AD-53573.1	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC
380	381	1634-1652	AD-53579.1	AUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAU

[0973]

[0974] **실시예 3. ALAS1 넉다운 활성에 대한 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝.**

[0975] ALAS1 siRNA 듀플렉스를 시험관내에서의 ALAS1 발현을 넉다운시키는 능력에 대해 스크리닝하였다.

[0976] **시험관내 스크리닝**

[0977] 세포 배양 및 트랜스펙션

[0978] Hep3B 세포(ATCC, Manassas, VA)를 10% FBS가 보충된 MEM(ATCC)에서 5% CO_2의 대기에서 37℃에서 컨플루언스(confluence) 근처까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 96-웰 플레이트로 웰 당 5 ㎕의 siRNA 듀플렉스에 웰(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) 당 14.8 ㎕의 Opti-MEM + 0.2 ㎕의 Lipofectamine RNAiMax를 첨가하여 트랜스펙션을 수행하고, 15분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이후, 약 2 x 10^4개의 Hep3B 세포를 함유하는 80 ㎕의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전에 24 또는 120시간 동안 인큐베이션하였다. 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.1 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 10, 1.67, 0.27, 0.046, 0.0077, 0.0013, 0.00021, 0.00004 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였다.

[0979] DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 이용한 전체 RNA 분리

[0980] 세포를 수거하고, 150 ㎕의 용해/결합 완충액에서 용해시킨 후, Eppendorf Thermomixer를 이용하여 850 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 과정 전체에 걸쳐 동일하였다). 10 마이크로리터의 자기 비드 및 80 ㎕의 용해/결합 완충액 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 이용하여 포획하고, 상층액을 비드를 방해하지 않고 분리시켰다. 상층액을 분리한 후, 용해된 세포를 잔여 비드에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 상층액을 분리한 후, 자기 비드를 150 ㎕ 세척 완충액 A를 이용하여 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 이후, 비드를 150 ㎕의 세척 완충액 B로 세척하고, 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 다음으로, 비드를 150 ㎕의 용리 완충액으로 세척하고, 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 비드를 2분 동안 건조시켰다. 건조 후, 50 ㎕의 용리 완충액을 첨가하고, 70℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석 상에서 포획하였다. 40 ㎕의 상층액을 분리하고, 또 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0981] ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 이용한 cDNA 합성

[0982] 반응 당 2 ㎕의 10X 완충액, 0.8 ㎕의 25X dNTP, 2 ㎕의 무작위 프라이머, 1 ㎕의 역전사효소, 1 ㎕의 RNase 억제제 및 3.2 ㎕의 H_2O의 마스터 믹스를 10 ㎕의 전체 RNA에 첨가하였다. 다음과 같은 단계를 통해 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열 사이클러(Hercules, CA)를 이용하여 cDNA를 생성시켰다: 25℃ 10분, 37℃ 120분, 85℃ 5초, 4℃ 유지.

[0983] 실시간 PCR

[0984] 2 ㎕의 cDNA를 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001) 중 웰 당 0.5 ㎕의 GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 ㎕의 ALAS1 TaqMan 프로브(Applied Biosystems cat # Hs00167441_m1) 및 5 ㎕의 Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. ΔΔCt(RQ) 검정을 이용한 Roche LC480 실시간 PCR 시스템(Roche)에서 실시간 PCR을 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 각각 2회의 생물학적 반복실험을 이용한 2개의 독립적 트랜스펙션으로 시험하였고, 요약 표에 달리 기재하지 않는 한 각각의 트랜스펙션을 이중으로 검정하였다.

[0985] 상대 배수 변화를 계산하기 위해, 실시간 데이터를 ΔΔCt 방법을 이용하여 분석하고, 10 nM AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 또는 모의 트랜스펙션된 세포를 이용하여 수행된 검정으로 표준화시켰다. IC50을 XLFit를 이용한 4개의 파라미터 적합 모델을 이용하여 계산하였고, AD-1955로 트랜스펙션된 세포 또는 동일 용량 범위에 걸친 나이브 세포, 또는 이의 자체의 가장 낮은 용량으로 표준화시켰다.

[0986] ALAS1 siRNA 듀플렉스에 의한 내생성 ALAS1 발현의 시험관내 넉다운

[0987] 표 4에는 ALAS1 변형된 siRNA 듀플렉스에 의한 Hep3B 세포에서의 ALAS1의 넉다운이 예시되어 있다(표 2 참조). 침묵은 음성(루시페라제) 대조군 siRNA AD-1955에 비해 남아있는 분획 메세지 RNA로 표현된다. 10 nM 또는 0.1 nM의 각각의 siRNA의 트랜스펙션 후 상기 기재된 바와 같이 데이터를 생성시켰다. ALAS1 TaqMan 프로브 Hs00167441_m1를 이용하여 qPCR을 수행하였다.

[0988] [표 4] ALAS1 siRNA를 이용한 트랜스펙션 후의 Hep3B 세포에서의 ALAS1 발현

듀플렉스 ID	10nM Avg	0.1nM Avg	10nM STDEV	0.1nM STDEV
AD-55078.2	0.7	0.87	0.001	0.089
AD-55084.2	0.08	0.3	0	0.04
AD-55090.2	0.06	0.08	0.002	0.003
AD-55096.2	0.61	0.92	0.171	0.34
AD-55102.2	0.63	0.62	0.005	0.069
AD-55106.2	0.07	0.08	0.004	0.027
AD-55111.2	0.06	0.23	0.013	0.062
AD-55073.2	0.21	0.4	0.018	0.061
AD-55079.2	0.17	0.43	0.033	0.089
AD-55085.2	0.13	0.21	0.011	0.019
AD-55091.2	0.27	0.55	0.033	0.009
AD-55097.2	0.31	0.38	0.051	0.059
AD-55103.2	0.05	0.11	0.017	0.006
AD-55107.2	0.12	0.24	0.007	0.008
AD-55112.2	0.15	0.2	0.036	0.025
AD-55074.2	0.16	0.45	0.008	0.002
AD-55080.2	0.79	0.99	0.095	0.304
AD-55086.2	0.09	0.22	0.005	0.035
AD-55098.2	0.25	0.51	0.03	0.07
AD-55104.2	0.06	0.1	0.017	0.001
AD-55108.2	0.47	0.65	0.03	0.015
AD-55113.2	0.38	0.62	0.068	0.039
AD-55075.2	0.12	0.28	0.007	0.051
AD-55081.2	0.21	0.51	0.036	0.066
AD-55087.2	0.1	0.19	0.017	0.02
AD-55093.2	0.24	0.56	0.029	0.053
AD-55099.2	0.05	0.18	0.001	0.038
AD-53573.3	0.67	1.07	0.16	0.153
AD-55109.2	0.07	0.23	0.006	0.052
AD-55114.2	0.08	0.16	0.004	0.017
AD-55076.2	0.05	0.14	0.007	0.035
AD-55082.2	0.08	0.3	0.019	0.016
AD-55088.2	0.06	0.12	0.008	0.02
AD-55094.2	0.06	0.18	0.005	0.023
AD-55100.2	0.45	0.83	0.02	0.05
AD-55105.2	0.02	0.05	0.005	0.004

[0989]

AD-55110.2	0.15	0.19	0.031	0.016
AD-55115.2	0.35	0.58	0.045	0.052
AD-55077.2	0.14	0.14	0.006	0.019
AD-55083.2	0.56	0.98	0.24	0.188
AD-55089.2	0.62	0.79	0.036	0.094
AD-55095.2	0.59	0.92	0.12	0.079
AD-55101.2	0.71	0.97	0.074	0.097
AD-1955	1.00	1.01	0.03	0.04
AD-53511.1	0.84	1.08	0.028	0.0515
AD-53512.1	0.15	0.65	0.062	0.023
AD-53513.1	0.34	0.86	0.055	0.011
AD-53514.1	0.12	0.61	0.003	0.008
AD-53515.1	0.25	0.66	0.005	0.004
AD-53516.1	1.05	1.02	0.032	0.011
AD-53517.1	0.145	0.725	0.025	0.0155
AD-53518.1	0.72	0.85	0.045	0.028
AD-53519.1	0.18	0.66	0.061	0.004
AD-53520.1	0.18	0.9	0.041	0.001
AD-53521.1	0.97	1.07	0.01	0.003
AD-53522.1	0.87	1.1	0.065	0.112
AD-53523.1	0.48	0.96	0.0305	0.0255
AD-53524.1	0.11	0.66	0.02	0.006
AD-53525.1	0.71	1.03	0.016	0.01
AD-53526.1	0.23	0.85	0.075	0.01
AD-53527.1	0.25	0.83	0.015	0.017
AD-53528.1	0.44	0.93	0.037	0.006
AD-53529.1	0.185	0.73	0.015	0.014
AD-53530.1	0.1	0.62	0.02	0.003
AD-53531.1	0.48	0.93	0.019	0.045
AD-53532.1	0.06	0.17	0	0.003
AD-53533.1	0.36	0.93	0.025	0.034
AD-53534.1	0.1	0.36	0.014	0.012
AD-53535.1	0.58	1.05	0.036	0.071
AD-53536.1	0.12	0.45	0.009	0.026
AD-53537.1	0.73	0.96	0.101	0.015
AD-53538.1	0.74	1.07	0	0.046
AD-53539.1	0.52	0.97	0.057	0.032
AD-53540.1	0.1	0.47	0.017	0.012
AD-53541.1	0.11	0.29	0.026	0.015

[0990]

AD-53542.1	0.08	0.23	0.008	0.006
AD-53543.1	0.62	1.01	0.027	0.014
AD-53544.1	0.8	1.04	0.002	0.001
AD-53545.1	0.17	0.73	0.007	0.007
AD-53546.1	0.27	0.93	0.058	0.019
AD-53547.1	0.12	0.28	0.008	0.01
AD-53548.1	0.1	0.34	0.022	0.002
AD-53549.1	0.8	1.04	0.011	0.026
AD-53550.1	0.05	0.54	0.02	0.003
AD-53551.1	0.96	1.16	0.029	0.044
AD-53552.1	0.13	0.5	0.002	0.009
AD-53553.1	0.92	1.1	0.027	0.02
AD-53554.1	0.76	0.67	0.005	0.004
AD-53555.1	0.11	0.53	0.009	0.007
AD-53561.1	0.72	0.94	0.014	0.001
AD-53567.1	0.16	0.66	0.019	0.003
AD-53573.1	1.06	1.10	0.019	0.037
AD-53579.1	0.19	0.76	0.036	0.019

[0991]

[0992] **시험관내 스크린에서의 선택 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 IC_{50}**

[0993] 표 5에는 ALAS1 변형된 siRNA 듀플렉스(표 2 참조)에 의한 Hep3B 세포주에서 내생적으로 발현된 ALAS1의 넉다운으로부터 결정된 선택 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 IC_{50}이 예시되어 있다. 각각의 siRNA 듀플렉스의 트랜스펙션 24 또는 120시간 후에 상기 기재된 바와 같이 데이터를 생성시켰다. 본 실시예에서, ALAS1의 침묵을 음성 대조군으로 사용된 비-표적화 siRNA인 siRNA AD-1955에 비해 남아있는 분획 메세지 mRNA로 표현하였다. 반복실험 트랜스펙션 실험으로부터의 데이터를 IC_{50}을 결정하기 위해 단일 세포주로 적합화시키는데 사용하였다. 여러 듀플렉스(예를 들어, AD-53541.1, AD-53542.1, 및 AD-53547.1)는 24시간에서 약 0.03 nM만큼 낮은 IC_{50}을 가졌다. 다수의 듀플렉스(예를 들어, AD-53534.1, AD-53536.1, AD-53540.1, AD-53541.1, AD-53542.1, AD-53547.1, AD-

53548.1, AD-53550.1, AD-53552.1)는 24시간에서 0.1 nM 미만의 IC_{50}을 가졌고, 이중 일부(예를 들어, AD-53534.1, AD-53540.1, AD-53541.1, AD-53542.1, AD-53547.1, AD-53552.1)는 또한 120시간에서 0.1 nM 미만의 IC_{50}을 가졌다.

[0994] **[표 5] AD-1955로 표준화된 선택 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 IC_{50}**

	IC50 (nM)	
듀플렉스 ID	24hrs	120hrs
AD-53534.1	0.045	0.076
AD-53536.1	0.049	0.105
AD-53540.1	0.054	0.077
AD-53541.1	0.032	0.062
AD-53542.1	0.028	0.093
AD-53547.1	0.03	0.062
AD-53548.1	0.044	0.101
AD-53550.1	0.085	0.152
AD-53552.1	0.077	0.063
AD-53567.1	0.219	0.357
AD-53579.1	0.217	0.566

[0995]

[0996] **실시예 4. LNP로 제형화된 마우스/래트 ALAS1 siRNA를 이용한 생체내 침묵**

[0997] 변형된 듀플렉스 AD-53558의 서열이 하기 표 6에 제시된다.

[0998] **[표 6] ALAS1 siRNA 듀플렉스 AD-53558.4의 서열**

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티-센스)	NM_020559.2 의 전사물 상의 시작 위치	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
383	384	1184	AD-53558	cuGuGAAAuuuAcucuGAudTsdT	AUcAGAGuAAAUUUcAcAGdTsdT

[0999]

[1000] 이러한 듀플렉스를 LNP11 제형으로 제형화시켰다(상기 표 10 참조). LNP-제형화된 AD-53558 siRNA를 마우스(N=25 동물; 그룹 당 5마리의 동물) 및 래트(N=20 동물; 그룹 당 4마리의 동물)에서 생체내에서 시험하였고, 생체내에서의 ALAS1 mRNA의 침묵에 대해 확인하였다. 결과는 도 5 및 도 6에 제시된다.

[1001] 도 5는 siRNA가 마우스에서 용량-반응 효과를 입증한 것을 나타낸다. 마우스 ALAS1(mALAS1) mRNA의 발현은 siRNA가 1 mg/kg으로 투여된 경우에 약 78%까지 감소되었고, 마우스 ALAS1 mRNA는 siRNA가 0.3 mg/kg으로 투여된 경우에 약 60%까지 감소되었고, 마우스 ALAS1 mRNA는 siRNA가 0.1 mg/kg으로 투여된 경우에 약 49%까지 감소되었다. 이들 감소는 PBS 대조군에 비해 표현된다. 도 5에 제시된 바와 같이 AD-1955 LUC 대조군을 또한 이용하였다.

[1002] 유사하게, 도 6은 siRNA가 래트에서 용량-반응 효과를 입증한 것을 나타낸다. ALAS1 RNA의 발현은 siRNA가 1 mg/kg으로 투여된 경우에 약 70%까지 감소되었고; ALAS1 mRNA는 siRNA가 0.3 mg/kg으로 투여된 경우에 약 62%까지 감소되었고; ALAS1 mRNA는 siRNA가 0.1 mg/kg으로 투여된 경우에 약 34%까지 감소되었다.

[1003] 침묵의 지속력을 또한 마우스(N=15; 시점 당 3마리의 동물)에서 시험하였다. 결과는 도 7에 제시되며, 이는 AD-53558이 적어도 9일 동안 mALAS1 mRNA를 약 80%까지 억제한 것을 나타낸다. 적어도 약 50%의 억제가 적어도 14일 동안 지속되었다.

[1004] **실시예 5. AIP의 동물 모델에서의 ALAS1 siRNA의 효능**

[1005] AD-53558 LNP11 제형(이전 실시예에 기재된 마우스/래트 ALAS1 siRNA)의 효과를 AIP의 마우스 모델에서 연구하였다. PBGD 넉아웃은 생존 가능하지 않다(-/-, 0% 활성). 이종접합 PBGD 넉아웃 마우스(+/-, 약 50% 활성)는 이

용 가능하지 않으나, 완전한 생화학 표현형을 갖지 않고, 따라서 인간 질병 표현형을 요약하지 않는다. 따라서, T1(+/-) 프로모터 붕괴 및 T2(-/-) 스플라이스-부위 변화를 포함하는 T1/T2 대립유전자를 갖는 화합물 이종접합체인 AIP의 마우스 모델을 개발하였다. 상기 마우스는 야생형 수준의 약 ~30%인 간 잔여 PBGD 활성 및 정상 또는 약간 상승된 기준선 혈장 ALA 및 PBG 수준을 갖는 것으로 나타났다. 마우스는 생애 초기에서 정상으로 보이고, 연령이 지남에 따라 약간 느리고 실조성이 되는 것으로 밝혀졌다. 6개월의 연령까지, 마우스는 병리학적 시험에서 손상된 협동 운동 및 근육 수행 및 축삭 변성이 발생하는 것으로 기록되었다. 마우스 모델의 병리의 연구는 보다 고령의 마우스에서 축삭 변성, 손상된 협조 운동 및 근육 성능을 나타내었다. 소변 및 혈장 ALA 및 PBG는 페노바르비탈의 연속 i.p. 투여를 이용하여 현저히 증가하는 것으로 밝혀졌다(Lindberg et al., (1996), Nature Genetics, 12:195-219 and Lindberg et al., (1999), Journal of Clinical Investigation, 103:1127-34 참조). 상기 마우스는 간에서의 PBGD의 AAV-매개 발현에 의해 구조되었다(Yasuda et al. (2010), Molecular Medicine, 1:17-22 and Unzu et al. (2011), Molecular Medicine, 2:243-50).

[1006] 1일째에, 마우스에 i.v. 주사에 의해 1 mg/kg ALAS1 siRNA(n=5) 또는 LUC AD-1955 대조군(n=3)을 투여하였다. 간 ALAS1 및 포르피린 전구체 ALA 및 PBG를 유도하기 위해 3회의 페노바르비탈 주사를 제공(2, 3, 및 4일에 하루 당 1회 주사)하였다. 혈장 및 밤새의 소변 표본을 5일에서 수거하고, 대사물 수준을 LC-MS에 의해 측정하였다. 대사물 수준을 LC-MS에 의해 혈장에서 측정하고, 또한 소변에서 측정하였다. 대사물의 기준선 수준을 1일에서의 첫 번째 처리 전에 측정하였다. 결과는 도 8 내지 도 12 및 표 12 및 13에 제시된다.

[1007] 도 8 및 도 9는 μM 단위의 혈장 ALA 수준을 나타낸다. 기준선 ALA 수준은 낮았고(n=4), 페노바르비탈 처리는 대조군 LUC siRNA 처리된 동물(n=3)에서 혈장 ALA 수준에서의 유의한 증가를 유도하였다. ALAS1 siRNA를 이용한 처리는 도 8에 제시된 바와 같이 혈장 ALA(n=5)의 유도를 억제하였다. ALAS1 siRNA는 연구된 개별적 동물의 각각에서 혈장 ALA의 유도를 차단하는데 있어서 항상 효과적이었다(도 9 참조). 이들 결과는 ALAS1 siRNA 처리가 상기 AIP 동물 모델에서 페노바르비탈-유도 급성 발작과 관련된 혈장 ALA의 증가를 예방하는데 효과적인 것을 나타낸다.

[1008] 도 10 및 도 11은 μM 단위의 혈장 PBG 수준을 나타낸다. 기준선 PBG 수준은 낮았고(n=4), 페노바르비탈 처리는 대조군 LUC siRNA 처리된 동물(n=3)에서 혈장 PBG 수준의 유의한 증가를 유도하였다. ALAS1 siRNA를 이용한 처리는 도 10에 제시된 바와 같이 혈장 PBG(n=5)의 유도를 억제하였다. ALAS1 siRNA는 연구된 개별적 동물의 각각에서 혈장 PBG의 유도를 차단하는데 있어서 항상 효과적이었다(도 11 참조). 이들 결과는 ALAS1 siRNA 처리가 상기 AIP 동물 모델에서 페노바르비탈-유도 급성 발작과 관련된 혈장 PBG의 증가를 예방하는데 효과적인 것을 나타낸다.

[1009] 표 12 및 13은 LUC siRNA(n=2) 대조군(PBS 완충액 처리된 동물을 나타내는 CTR, n=1) 및 ALAS1 siRNA(n=5) 처리된 동물에서 기준선 및 페노바르비탈 처리 후의 소변 ALA 및 PBG 수준을 나타낸다.

[1010] [표 12] 유도된 급성 발작의 예방을 나타내는 개별적 동물로부터의 소변 데이터

마우스 ID	ALA (마이크로 M/l)	PBG (마이크로 M/L)	크레아티닌 (mg/dl)	ALA (마이크로 M/mg 크레아티닌)	PBG (마이크로 M/mg 크레아티닌)	siRNA	PB
Ha-17-4-6				29.7	7.9	기준선	-
Ha-19-5-4/2				15.7	5.1	기준선	-
Ha-20-39-4/3				28.6	6.7	기준선	-
Ha-20-38-4				21.4	4.7	기준선	-
Ha-21-33-4	934.92	483.71	0.4205	222.33	115.03	Luc	+
Ha-21-36-9	944.08	563.53	0.5055	186.76	111.48	Luc	+
Ha-21-18-8	32.88	8.69	0.133	24.72	6.53	ALAS1; 1mg/kg	+
Ha-21-33-7	83.07	23.28	0.426	19.50	5.46	ALAS1; 1mg/kg	+
Ha-21-34-5	59.15	18.41	0.263	22.49	7.00	ALAS1; 1mg/kg	+

[1011]

[1012] PB는 페노바르비탈을 나타낸다. "+"는 페노바르비탈이 투여된 것을 나타낸다.

[1013] [표 13] 평균 소변 데이터

조건	평균 ALA (마이크로 M/mg 크레아티닌)	평균 PBG (마이크로 M/mg 크레아티닌)
AIP 기준선	23.8	6.1
Luc-siRNA	204.55	113.26
ALAS1-siRNA	22.24	6.33

[1014]

[1015] 페노바르비탈 처리는 대조군인 LUC siRNA 처리 마우스에서 소변 ALA(기준선 수준 약 9배 초과) 및 PBG(기준선 수준 약 19배 초과)에서의 강한 증가(약 25배 내지 30배 증가)를 유도한 반면, 상기 증가는 ALAS1 siRNA 처리된 동물에서 관찰되지 않았다. 따라서, ALAS1 siRNA는 소변 ALA 및 PBG에서 페노바르비탈-유도 증가를 차단하였다. 이들 결과는 혈장 측정과 일치하며, ALAS1 siRNA 처리가 상기 AIP 동물 모델에서 페노바르비탈-유도 급성 발작과 관련된 소변 대사물(ALA 및 PBG)에서의 증가를 예방하는데 효과적인 것을 나타낸다.

[1016] 추가 실험(도 12)에서, 페노바르비탈 처리가 마우스 모델의 간에서 ALAS1 mRNA 발현에서의 큰 증가(약 25배)를 유도한 것으로 밝혀졌다. ALAS1 siRNA의 투여는 상기 ALAS1 mRNA 유도를 완전히 차단하였다. 이들 결과는 ALAS1 siRNA가 AIP의 동물 모델에서 효과적이라는 추가 증거를 제공한다.

[1017] 집합적으로, 본 실시예에 제공된 결과는 ALAS1 siRNA가 급성 간성 포르피린증 AIP의 동물 모델에서 급성 발작을 치료하는데 있어서 효과적인 것을 나타낸다. 혈장 ALA 수준, 혈장 PBG 수준, 소변 ALA 수준, 소변 PBG 수준, 및 간 ALAS1 mRNA 발현 수준을 포함하는 다수의 결과 측정치는 상기 결론을 뒷받침한다.

[1018] **실시예 6. GalNAc-컨쥬게이션된 마우스 ALAS1 siRNA를 이용한 생체내 침묵**

[1019] 본 실시예에 기재된 실험은 3개의 GalNAc-컨쥬게이션된 siRNA의 생체내 효능을 연구하였다(표 7 참조). 이들 siRNA를 실시예 2에 기재된 것과 같은 방법을 이용하여 설계하고 생성시켰다.

[1020] **[표 7] 서열 AD-57929**

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티-센스)	전사물 NM_020559.2 상의 센스 서열의 위치	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')	전사물 NM_020559.2 상의 안티센스 서열의 위치
385	386	775-795	AD-56211	AfaGfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaAfL96	uUfgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfcUfusUfsg	773-795
387	388	2168-	AD-56173	AfcAfuAfgUfaGfCfCfaGfaAfuUfgUfcUfL96	aGfaCfaAfuUfcUfggcUfaCfuAfuGfusGfsg	2166-2188
		2188				
389	390	775-795	AD-57929	AfsasGfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaAfL96	usUfsgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfcUfususg	773-795

[1021]

[1022] 마우스(n=40; 실험 조건 당 n=4)를 PBS 또는 피하 투여된 siRNA의 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 용량이 투여되는 군으로 나누었다. PBS 대조군에 비한 mALAS1/mGAPDH mRNA의 수준을 투여 후 72시간에서 간 세포에서 결정하였다. 결과는 도 13에 제시된다. siRNAs AD-56211 및 AD-56173에 대해 명백한 용량-반응 효과가 없었다. 대조적으로, ALAS1 siRNA AD-57929는 mALAS1 발현을 억제하는데 있어서 용량-반응 효과를 나타내었다. 이들 결과는 ALAS1 GalNAc 컨쥬게이트가 생체내에서 ALAS1 mRNA의 발현을 억제하는데 있어서 효과적이고, 용량-반응 효과를 나타낸 것을 입증한다.

[1023] **실시예 7. 인간 siRNA**

[1024] 추가 인간 siRNA를 설계하고, 실시예 2에 기재된 바와 같이 생성시켰다. 상위 45개의 siRNA를 이들의 예측 효능을 기초로 하여 선택하였다. 이들 45개의 siRNA의 서열은 표 8 및 본원에 첨부된 서열 목록에 제공되어 있다(예를 들어, 센스 서열은 SEQ ID NO: 391 내지 551로 확인되는 홀수 번호의 서열 중 하나에 해당하고, 안티센스 서

열은 SEQ ID NO: 392 내지 552로 확인되는 짝수 번호의 서열 중 하나에 각각 해당한다). 표 8은 국제 공개 WO2013/155204A2호에 개시되어 있다. 표 8을 포함하는 WO 2013/155204호 및 서열 목록의 내용은 명백히 참조로서 포함된다.

[1025] **실시예 8. 인간 siRNA**

[1026] 추가의 19머 인간 siRNA를 생성시켰다. 이들 siRNA의 서열은 표 9 및 본원에 첨부된 서열 목록에 제공되어 있다(예를 들어, 센스 서열은 SEQ ID NO: 553 내지 3365로 확인되는 홀수 번호의 서열 중 하나에 해당하고, 안티센스 서열은 SEQ ID NO: 554 내지 3366으로 확인되는 짝수 번호의 서열 중 하나에 각각 해당한다). 표 9는 국제 공개 WO2013/155204A2호에 개시되어 있다. 표 9를 포함하는 WO 2013/155204호 및 서열 목록의 내용은 명백히 참조로서 포함된다. 이들 siRNA는 본원에 기재된 방법 및/또는 당분야에 공지된 방법을 이용하여 효능에 대해 시험될 수 있다.

[1027] **실시예 9. 급성 치료 패러다임에서의 ALAS1 siRNA를 이용한 포르피린 전구체의 억제**

[1028] ALAS1 siRNA가, 예를 들어, 인간 포르피린증 환자가 급성 발작으로 고통받는 경우에 존재하는 바와 같은 ALA 및 PBG의 이미 상승된 수준을 낮추는 급성 치료 패러다임을 수행하는지의 여부를 연구하기 위해 AIP 마우스 모델(실시예 5 참조)을 이용하였다. 마지막 용량의 페노바르비탈 12시간 후에 1 mg/kg 용량의 AD-53558 LNP11 제형 siRNA의 투여는 마우스 혈장에서 ALA 및 PBG 둘 모두의 수준을 신속히 감소시킨 반면, Luc 대조군 처리된 동물에서 상기 수준은 지속적으로 상승하였다(도 14). 이들 결과는 ALAS siRNA가 급성 발작을 치료하는데 효과적인 것을 나타낸다. ALAS1 siRNA는 ALA 및 PBG 수준에서 추가 증가를 낮추고 예방하는데 효과적이었다.

[1029] 도 14에서 관찰될 수 있는 바와 같이, ALAS siRNA는 ALA 및 PBG 수준을 감소시키는데 있어서 신속한 발생 효과를 가졌다. 효과의 발생은 siRNA의 투여 후 수시간 이내에 발생하였다. 혈장 ALA에 대한 효과는 siRNA의 투여 4시간 이내에 관찰될 수 있었다(도 14 참조; siRNA는 페노바르비탈의 마지막 용량 12시간 후에 투여되었고, 대조군에 비한 혈장 ALA의 감소는 페노바르비탈의 마지막 용량 16시간 후에 관찰될 수 있다). 혈장 PBG에 대한 효과는 siRNA의 투여 8시간 이내에 관찰될 수 있었다(도 14 참조; siRNA는 페노바르비탈의 마지막 용량 12시간 후에 투여되었고, 대조군에 비한 혈장 ALA의 감소는 페노바르비탈의 마지막 용량 20시간 후에 관찰될 수 있다).

[1030] **실시예 10. ALAS1을 표적으로 하는 siRNA**

[1031] ALAS1 siRNA를 표적으로 하는 추가의 변형되지 않은 siRNA 서열 및 변형된 siRNA 서열을 실시예 2에 기재된 바와 같이 설계하고 생성시켰다. 변형된 듀플렉스의 시험관내 활성을 하기에 기재되는 바와 같이 시험하였다.

[1032] **방법**

[1033] 지질 매개 트랜스펙션

[1034] Hep3B, PMH, 및 일차 시노몰구스(*Cynomolgus*) 간세포에 대해, 96-웰 플레이트 내의 개별적 웰에 5 ㎕의 각각의 siRNA 듀플렉스에 웰 당 14.8 ㎕의 Opti-MEM + 0.2 ㎕의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. catalog number13778-150)를 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하였다. 이후, 혼합물을 20분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이후, 적절한 세포수를 함유하는 항생제가 없는 80 ㎕의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전에 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[1035] 단일 용량 실험을 변형된 GalNAc에 대한 1 uM, 500 nM, 20 nM, 10 nM 및 0.2 nM 최종 듀플렉스 농도로 수행하였다.

[1036] *자유 흡수 트랜스펙션*

[1037] 냉동보존된 일차 시노몰구스 간세포(Celsis In Vitro Technologies, M003055-P)를 사용 직전에 37℃ 수조에서 해동시키고, InVitroGRO CP(플레이팅) 배지(Celsis In Vitro Technologies, catalog number Z99029) 중에 $0.26x10^6$개의 세포/㎖로 재현탁시켰다. 트랜스펙션 동안, 세포를 웰 당 25,000개의 세포로 BD BioCoat 96 웰 콜라겐 플레이트(BD, 356407) 상에 플레이팅시키고, 5% CO_2의 대기에서 37℃에서 인큐베이션하였다. 96웰(96w) 플레이트에 웰 당 PBS 중 10 ㎕의 siRNA 듀플렉스를 첨가하여 자유 흡수 실험을 수행하였다. 이후, 세포 유형에 대해 적절한 세포수를 함유하는 90 ㎕의 완전 성장 배지를 siRNA에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전에 24시간 동안 인큐베이션하였다. 1 uM, 500 nM, 20 nM 및 10 nM의 최종 듀플렉스에서 단일 용량 실험을 수행하였다.

[1038] *DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 이용한 전체 RNA 분리*

[1039] 세포를 수거하고, 150 ㎕의 용해/결합 완충액에서 용해시킨 후, Eppendorf Thermomixer를 이용하여 850 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 과정 전체에 걸쳐 동일하였다). 10 마이크로리터의 자기 비드 및 80 ㎕의 용해/결합 완충액 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 이용하여 포획하고, 상층액을 비드를 방해하지 않고 분리시켰다. 상층액을 분리한 후, 용해된 세포를 잔여 비드에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 상층액을 분리한 후, 자기 비드를 150 ㎕ 세척 완충액 A를 이용하여 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 이후, 비드를 150 ㎕의 세척 완충액 B로 세척하고, 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 다음으로, 비드를 150 ㎕의 용리 완충액으로 세척하고, 포획하고, 상층액을 분리시켰다. 최종적으로, 비드를 2분 동안 건조시켰다. 건조 후, 50 ㎕의 용리 완충액을 첨가하고, 70℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석 상에서 포획하였다. 45 ㎕의 상층액을 분리하고, 또 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

[1040] *ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 이용한 cDNA 합성*

[1041] 반응 당 2 ㎕의 10X 완충액, 0.8 ㎕의 25X dNTP, 2 ㎕의 무작위 프라이머, 1 ㎕의 역전사효소, 1 ㎕의 RNase 억제제 및 3.2 ㎕의 H_2O의 마스터 믹스를 제조하였다. 동일 부피의 마스터 믹스 및 RNA를 시험관내 스크리닝되는 샘플에 대해 12 ㎕ 또는 생체내 스크리닝되는 샘플에 대해 20 ㎕의 최종 부피로 혼합하였다. 다음과 같은 단계를 통해 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열 사이클러(Hercules, CA)를 이용하여 cDNA를 생성시켰다: 10분 동안 25℃, 120분 동안 37℃, 5초 동안 85℃, 및 4℃ 유지.

[1042] *실시간 PCR*

[1043] 2 ㎕의 cDNA를 384웰(384 w) 플레이트(Roche catalog number 04887301001) 중에 웰 당 2 ㎕의 H_2O, 0.5 ㎕의 GAPDH TaqMan 프로브(Hep3B 세포에 대해 Life Technologies catalog number 4326317E, 일차 마우스 간세포에 대해 catalog number 352339E 또는 시노몰구스 일차 간세포에 대해 커스텀 프로브), 0.5 ㎕의 C5 TaqMan 프로브(Hep3B 세포에 대해 Life Technologies catalog number Hs00167441_m1 또는 일차 마우스 간세포에 대해 Mm00457879_m1 또는 시노몰구스 일차 간세포에 대해 커스텀 프로브) 및 5 ㎕의 Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche catalog number 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. ΔΔCt(RQ) 검정을 이용한 Roche LC480 실시간 PCR 시스템(Roche)에서 실시간 PCR을 수행하였다. 시험관내 스크리닝을 위해, 달리 기재하지 않는 한 각각의 듀플렉스를 2회의 생물학적 반복실험으로 시험하고, 각각의 실시간 PCR을 이중 기술 반복실험으로 수행하였다. 생체내 스크리닝을 위해, 각각의 듀플렉스를 하나 이상의 실험(그룹 당 3마리의 마우스)으로 시험하고, 각각의 실시간 PCR을 이중 기술 반복실험으로 수행하였다.

[1044] ALAS1 mRNA 수준에서의 상대 배수 변화를 계산하기 위해, 실시간 데이터를 ΔΔCt 방법을 이용하여 분석하고, 10 nM AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행된 검정에 표준화시켰다. IC_{50}을 XLFit를 이용한 4개의 파라미터 적합 모델을 이용하여 계산하였고, 동일 용량 범위에 걸쳐 AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 또는 이의 자체의 가장 낮은 용량으로 표준화시켰다.

[1045] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:

[1046] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO:3682)

[1047] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO:3683).

[1048] 변형된 siRNA 및 변형되지 않은 siRNA의 단일 가닥 및 듀플렉스 서열이 각각 표 14 및 15에 제공된다.

[1049] [표 14] 인간 ALAS1 변형된 단일 가닥 및 듀플렉스 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티-센스)	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위
3371	3372	AD-58848	CfsasUfgCfcAfaAfAfAfuGfgAfcAfuCfaUfL96	asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUfuGfgCfaUfgsAfsc	1635-1657
3373	3374	AD-58849	AfsusUfuUfgAfaGfUfGfaUfgAfgUfgAfaAfL96	usUfsuCfaCfuCfaUfcacUfuCfaAfaAfusGfsc	2189-2211
3375	3376	AD-58850	AfsgsUfuAfuAfuUfAfAfaUfuUfuAfaUfcUfL96	asGfsaUfuAfaAfaUfuuaAfuAfuAfaCfusUfsa	2344-2366
3377	3378	AD-58851	GfscsAfuUfuUfgAfAfGfuGfaUfgAfgUfgAfL96	usCfsaCfuCfaUfcAfcuuCfaAfaAfuGfcsAfsg	2187-2209
3379	3380	AD-58852	GfsasAfcUfaAfuGfAfGfcAfgAfcAfuAfaCfL96	gsUfsuAfuGfuCfuGfcucAfuUfaGfuUfcsAfsu	1975-1997
3381	3382	AD-58853	AfsasUfgAfcCfaCfAfCfcUfaUfcGfaGfuUfL96	asAfscUfcGfaUfaGfgugUfgGfuCfaUfusCfsu	973-995
3383	3384	AD-58854	UfsasAfaUfuUfuAfAfUfcUfaUfaGfuAfaAfL96	usUfsuAfcUfaUfaGfauuAfaAfaUfuUfasAfsu	2352-2374
3385	3386	AD-58855	UfsusCfaGfuAfuGfAfUfcGfuUfuCfuUfuGfL96	csAfsaAfgAfaAfcGfaucAfuAfcUfgAfasAfsa	929-951
3387	3388	AD-58856	CfsasCfuUfuUfcAfGfUfaUfgAfuCfgUfuUfL96	asAfsaCfgAfuCfaUfacuGfaAfaAfgUfgsGfsa	924-946
3389	3390	AD-58857	AfsasAfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaGfL96	csUfsgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfuUfusUfsg	913-935
3391	3392	AD-58858	CfsasUfuUfgAfaAfCfUfgUfcCfaUfuCfaAfL96	usUfsgAfaUfgGfaCfaguUfuCfaAfaUfgsCfsc	1478-1500
3393	3394	AD-58859	CfscsUfaUfcGfaGfUfUfuUfuAfaAfaCfuGfL96	csAfsgUfuUfuAfaAfaacUfcGfaUfaGfgsUfsg	983-1005
3395	3396	AD-58861	GfsasCfcAfgAfaAfGfAfgUfgUfcUfcAfuCfL96	gsAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfuGfgUfcsUfsu	872-894
3397	3398	AD-58862	AfscsCfaGfaAfaGfAfGfuGfuCfuCfaUfcUfL96	asGfsaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcUfgGfusCfsu	873-895
3399	3400	AD-58863	AfscsUfaAfuGfaGfCfAfgAfcAfuAfaCfaUfL96	asUfsgUfuAfuGfuCfugcUfcAfuUfaGfusUfsc	1977-1999
3401	3402	AD-58864	UfsasGfuAfaAfaAfCfAfuAfgUfcCfuGfgAfL96	usCfscAfgGfaCfuAfuguUfuUfuAfcUfasUfsa	2366-2388
3403	3404	AD-58865	UfsasUfuUfcUfgGfAfAfcUfaGfuAfaAfuUfL96	asAfsuUfuAfcUfaGfuucCfaGfaAfaUfasUfsu	1185-1207
3405	3406	AD-58867	UfsusCfuGfcAfaAfGfCfcAfgUfcUfuGfaGfL96	csUfscAfaGfaCfuGfgcuUfuGfcAfgAfasGfsa	706-728
3407	3408	AD-58868	GfsasGfgAfaAfgAfGfGfuUfgCfuGfaAfaCfL96	gsUfsuUfcAfgCfaAfccuCfuUfuCfcUfcsAfsc	759-781
3409	3410	AD-58869	GfsgsUfaCfuAfgAfAfAfuAfuUfuCfuGfgAfL96	usCfscAfgAfaAfuAfuuuCfuAfgUfaCfcsAfsc	1174-1196
3411	3412	AD-58870	GfsasCfaUfcAfuGfCfAfaAfaGfcAfaAfgAfL96	usCfsuUfuGfcUfuUfugcAfuGfaUfgUfcsCfsu	853-875
3413	3414	AD-58871	AfsasAfuUfuUfaAfUfCfuAfuAfgUfaAfaAfL96	usUfsuUfaCfuAfuAfgauUfaAfaAfuUfusAfsa	2353-2375
3415	3416	AD-58873	CfsasUfgAfuCfcAfAfGfgGfaUfuCf	usUfsuCfgAfaUfcCfcuuGfgAfuCfaUf	1362-1384

[1050]

			gAfaAfL96	gsGfsa	
3417	3418	AD-58874	AfsgsAfcCfaGfaAfAfGfaGfuGfuCfuCfaUfL96	asUfsgAfgAfcAfcUfcuuUfcUfgGfuCfusUfsu	871-893
3419	3420	AD-58875	AfsusCfcUfgAfaGfAfGfcGfcUfgAfgGfgAfL96	usCfscCfuCfaGfcGfcucUfuCfaGfgAfusCfsc	1810-1832
3421	3422	AD-58876	GfsusCfuGfuGfaUfGfAfaCfuAfaUfgAfgCfL96	gsCfsuCfaUfuAfgUfucaUfcAfcAfgAfcsUfsu	1966-1988
3423	3424	AD-58877	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuCfL96	gsAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsGfsu	875-897
3425	3426	AD-58878	AfscsUfuUfuCfaGfUfAfuGfaUfcGfuUfuCfL96	gsAfsaAfcGfaUfcAfuacUfgAfaAfaGfusGfsg	925-947
3427	3428	AD-58879	UfscsAfuGfcCfaAfAfAfaUfgGfaCfaUfcAfL96	usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcAfuGfasCfsu	1634-1656
3429	3430	AD-58880	AfsasUfaUfuUfcUfGfGfaAfcUfaGfuAfaAfL96	usUfsuAfcUfaGfuUfccaGfaAfaUfaUfusUfsc	1183-1205
3431	3432	AD-58881	CfsusUfcUfuCfaAfGfAfuAfaCfuUfgCfcAfL96	usGfsgCfaAfgUfuAfucuUfgAfaGfaAfgsAfsu	892-914
3433	3434	AD-58882	UfsusUfcAfgUfaUfGfAfuCfgUfuUfcUfuUfL96	asAfsaGfaAfaCfgAfucaUfaCfuGfaAfasAfsg	928-950
3435	3436	AD-58883	CfscsCfaGfuGfuGfGfUfuAfgUfgUfgAfaAfL96	usUfsuCfaCfaCfuAfaccAfcAfcUfgGfgsGfsc	790-812
3437	3438	AD-58884	GfscsUfgUfgAfgAfUfUfuAfcUfcUfgAfuUfL96	asAfsuCfaGfaGfuAfaauCfuCfaCfaGfcsCfsu	1325-1347
3439	3440	AD-58885	AfsgsGfcUfuGfaGfCfAfaGfuUfgGfuAfuCfL96	gsAfsuAfcCfaAfcUfugcUfcAfaGfcCfusGfsa	2229-2251
3441	3442	AD-58886	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsUfsg	877-899
3443	3444	AD-58887	AfsusUfuCfuGfgAfAfCfuAfgUfaAfaUfuCfL96	gsAfsaUfuUfaCfuAfguuCfcAfgAfaAfusAfsu	1186-1208
3445	3446	AD-58888	UfsgsUfgAfuGfuGfGfCfcCfaUfgAfgUfuUfL96	asAfsaCfuCfaUfgGfgccAfcAfuCfaCfasCfsa	1531-1553
3447	3448	AD-58889	AfsasGfaGfaGfaAfGfUfcCfuAfuUfuCfuCfL96	gsAfsgAfaAfuAfgGfacuUfcUfcUfcUfusUfsc	2208-2230
3449	3450	AD-58890	UfsgsGfcAfgCfaCfAfGfaUfgAfaUfcAfgAfL96	usCfsuGfaUfuCfaUfcugUfgCfuGfcCfasGfsg	671-693
3451	3452	AD-58891	AfsusGfaUfcGfuUfUfCfuUfuGfaGfaAfaAfL96	usUfsuUfcUfcAfaAfgaaAfcGfaUfcAfusAfsc	935-957
3453	3454	AD-58892	UfscsUfgGfaAfcUfAfGfuAfaAfuUfcCfaUfL96	asUfsgGfaAfuUfuAfcuaGfuUfcCfaGfasAfsa	1189-1211
3455	3456	AD-59095	GfscsCfcAfuUfcUfUfAfuCfcCfgAfgUfL96	asCfsuCfgGfgAfuAfagaAfuGfgsgsc	360-382
3457	3458	AD-59096	GfsgsAfaCfcAfuGfCfCfuCfcAfuGfaUfL96	asUfscAfuGfgAfgGfcauGfgUfuscsc	1347-1369
3459	3460	AD-59097	UfsgsGfaGfuCfuGfUfGfcGfgAfuCfcUfL96	asGfsgAfuCfcGfcAfcagAfcUfcscsa	1794-1816
3461	3462	AD-59098	CfsasCfcCfaCfgGfGfUfgUfgUfgGfgAfL96	usCfscCfaCfaCfaCfccgUfgGfgsusg	1112-1134
3463	3464	AD-59099	GfsgsAfgUfcUfgUfGfCfgGfaUfcCfuAfL96	usAfsgGfaUfcCfgCfacaGfaCfuscsc	1795-1817
3465	3466	AD-59100	CfsasAfaAfcUfgCfCfCfcAfaGfaUfgAfL96	usCfsaUfcUfuGfgGfgcaGfuUfususg	428-450
3467	3468	AD-59101	GfscsCfuCfcAfuGfAfUfcCfaAfgGfgAfL96	usCfscCfuUfgGfaUfcauGfgAfgsgsc	1355-1377
3469	3470	AD-59102	CfsasUfcAfuCfcCfUfGfuGfcGfgGfuUfL96	asAfscCfcGfcAfcAfgggAfuGfasusg	1921-1943
3471	3472	AD-59103	AfscsCfcAfcGfgGfUfGfuGfuGfgGf	usCfscCfcAfcAfcAfcccGfuGfgsgsu	1113-1135

[1051]

			gAfL96		
3473	3474	AD-59104	CfsasCfaUfcAfuCfCfCfuGfuGfcGfgAfL96	usCfscGfcAfcAfgGfgauGfaUfgsusg	1919-1941
3475	3476	AD-59105	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfL96	asGfsaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcsusg	873-895
3477	3478	AD-59106	CfscsUfcCfaUfgAfUfCfcAfaGfgGfaUfL96	asUfscCfcUfuGfgAfucaUfgGfasgsg	1356-1378
3479	3480	AD-59107	UfsgsCfcCfaUfuCfUfUfaUfcCfcGfaAfL96	usUfscGfgGfaUfaAfgaaUfgGfgscsa	359-381
3481	3482	AD-59108	CfsusUfcAfcCfcUfGfGfcUfaAfgAfuAfL96	usAfsuCfuUfaGfcCfaggGfuGfasasg	1297-1319
3483	3484	AD-59109	AfsusCfaUfcCfcUfGfUfgCfgGfgUfuAfL96	usAfsaCfcCfgCfaCfaggGfaUfgsasu	1922-1944
3485	3486	AD-59110	AfsgsAfaAfgAfgUfGfUfcUfcAfuCfuUfL96	asAfsgAfuGfaGfaCfacuCfuUfuscsu	874-896
3487	3488	AD-59111	CfsusCfcAfuGfaUfCfCfaAfgGfgAfuUfL96	asAfsuCfcCfuUfgGfaucAfuGfgsasg	1357-1379
3489	3490	AD-59112	CfscsAfuUfcUfuAfUfCfcCfgAfgUfcAfL96	usGfsaCfuCfgGfgAfuaaGfaAfusgsg	362-384
3491	3492	AD-59113	CfsasCfcCfuGfgCfUfAfaGfaUfgAfuAfL96	usAfsuCfaUfcUfuAfgccAfgGfgsusg	1300-1322
3493	3494	AD-59114	UfscsAfuCfcCfuGfUfGfcGfgGfuUfgAfL96	usCfsaAfcCfcGfcAfcagGfgAfusgsa	1923-1945
3495	3496	AD-59115	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu	877-899
3497	3498	AD-59116	GfsusCfaUfgCfcAfAfAfaAfuGfgAfcAfL96	usGfsuCfcAfuUfuUfuggCfaUfgsasc	1631-1653
3499	3500	AD-59117	CfsasUfuCfuUfaUfCfCfcGfaGfuCfcAfL96	usGfsgAfcUfcGfgGfauaAfgAfasusg	363-385
3501	3502	AD-59118	AfscsCfcUfgGfcUfAfAfgAfuGfaUfgAfL96	usCfsaUfcAfuCfuUfagcCfaGfgsgsu	1301-1323
3503	3504	AD-59119	CfsusCfuUfcAfcCfCfUfgGfcUfaAfgAfL96	usCfsuUfaGfcCfaGfgguGfaAfgsasg	1295-1317
3505	3506	AD-59120	AfsusGfcCfaAfaAfAfUfgGfaCfaUfcAfL96	usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcsasu	1634-1656
3507	3508	AD-59121	UfsgsCfcCfcAfaGfAfUfgAfuGfgAfaUfL96	asUfsuCfcAfuCfaUfcuuGfgGfgscsa	434-456
3509	3510	AD-59122	GfsasAfcCfaUfgCfCfUfcCfaUfgAfuAfL96	usAfsuCfaUfgGfaGfgcaUfgGfususc	1348-1370
3511	3512	AD-59123	UfscsUfuCfaCfcCfUfGfgCfuAfaGfaUfL96	asUfscUfuAfgCfcAfgggUfgAfasgsa	1296-1318
3513	3514	AD-59124	UfsgsCfcAfaAfaAfUfGfgAfcAfuCfaUfL96	asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUfuGfgscsa	1635-1657
3515	3516	AD-59125	CfscsAfgAfaAfgAfGfUfgUfcUfcAfuAfL96	usAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfusgsg	872-894
3517	3518	AD-59126	GfsasAfaCfuGfuCfCfAfuUfcAfaUfgAfL96	usCfsaUfuGfaAfuGfgacAfgUfususc	1481-1503
3519	3520	AD-59127	UfscsAfcCfcUfgGfCfUfaAfgAfuGfaUfL96	asUfscAfuCfuUfaGfccaGfgGfusgsa	1299-1321
3521	3522	AD-59128	CfscsCfuGfgAfgUfCfUfgUfgCfgGfaUfL96	asUfscCfgCfaCfaGfacuCfcAfgsgsg	1791-1813
3523	3524	AD-59129	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc	875-897
3525	3526	AD-59130	UfsgsGfaGfcCfcUfGfGfaGfuCfuGfuAfL96	usAfscAfgAfcUfcCfaggGfcUfcscsa	1786-1808

[1052]

[1053] [표 15] 인간 ALAS1 변형되지 않은 단일 가닥 및 듀플렉스 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티-센스)	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위
3684	3527	AD-58848	CAUGCCAAAAAUGGACAUCAU	AUGAUGUCCAUUUUUGGCAUGAC	1635-1657
3528	3529	AD-58849	AUUUUGAAGUGAUGAGUGAAA	UUUCACUCAUCACUUCAAAAUGC	2189-2211
3530	3531	AD-58850	AGUUAUAUUAAAUUUUAAUCU	AGAUUAAAAUUUAAUAUAACUUA	2344-2366
3532	3533	AD-58851	GCAUUUUGAAGUGAUGAGUGA	UCACUCAUCACUUCAAAAUGCAG	2187-2209
3534	3535	AD-58852	GAACUAAUGAGCAGACAUAAC	GUUAUGUCUGCUCAUUAGUUCAU	1975-1997
3536	3537	AD-58853	AAUGACCACACCUAUCGAGUU	AACUCGAUAGGUGUGGUCAUUCU	973-995
3538	3539	AD-58854	UAAAUUUUAAUCUAUAGUAAA	UUUACUAUAGAUUAAAAUUUAAU	2352-2374
3540	3541	AD-58855	UUCAGUAUGAUCGUUUCUUUG	CAAAGAAACGAUCAUACUGAAAA	929-951
3542	3543	AD-58856	CACUUUUCAGUAUGAUCGUUU	AAACGAUCAUACUGAAAAGUGGA	924-946
3544	3545	AD-58857	AAAUCUGUUUCCACUUUUCAG	CUGAAAAGUGGAAACAGAUUUUG	913-935
3546	3547	AD-58858	CAUUUGAAACUGUCCAUUCAA	UUGAAUGGACAGUUUCAAAUGCC	1478-1500
3548	3549	AD-58859	CCUAUCGAGUUUUUAAAACUG	CAGUUUUAAAAACUCGAUAGGUG	983-1005
3550	3551	AD-58861	GACCAGAAAGAGUGUCUCAUC	GAUGAGACACUCUUUCUGGUCUU	872-894
3552	3553	AD-58862	ACCAGAAAGAGUGUCUCAUCU	AGAUGAGACACUCUUUCUGGUCU	873-895
3554	3555	AD-58863	ACUAAUGAGCAGACAUAACAU	AUGUUAUGUCUGCUCAUUAGUUC	1977-1999
3556	3557	AD-58864	UAGUAAAAACAUAGUCCUGGA	UCCAGGACUAUGUUUUUACUAUA	2366-2388
3558	3559	AD-58865	UAUUUCUGGAACUAGUAAAUU	AAUUUACUAGUUCCAGAAAUAUU	1185-1207
3560	3561	AD-58867	UUCUGCAAAGCCAGUCUUGAG	CUCAAGACUGGCUUUGCAGAAGA	706-728
3562	3563	AD-58868	GAGGAAAGAGGUUGCUGAAAC	GUUUCAGCAACCUCUUUCCUCAC	759-781
3564	3565	AD-58869	GGUACUAGAAAUAUUUCUGGA	UCCAGAAAUAUUUCUAGUACCAC	1174-1196
3566	3567	AD-58870	GACAUCAUGCAAAAGCAAAGA	UCUUUGCUUUUGCAUGAUGUCCU	853-875
3568	3569	AD-58871	AAAUUUUAAUCUAUAGUAAAA	UUUUACUAUAGAUUAAAAUUUAA	2353-2375
3570	3571	AD-58873	CAUGAUCCAAGGGAUUCGAAA	UUUCGAAUCCCUUGGAUCAUGGA	1362-1384
3572	3573	AD-58874	AGACCAGAAAGAGUGUCUCAU	AUGAGACACUCUUUCUGGUCUUU	871-893
3574	3575	AD-58875	AUCCUGAAGAGCGCUGAGGGA	UCCCUCAGCGCUCUUCAGGAUCC	1810-1832
3576	3577	AD-58876	GUCUGUGAUGAACUAAUGAGC	GCUCAUUAGUUCAUCACAGACUU	1966-1988
3578	3579	AD-58877	CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUC	GAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU	875-897
3580	3581	AD-58878	ACUUUUCAGUAUGAUCGUUUC	GAAACGAUCAUACUGAAAAGUGG	925-947
3582	3583	AD-58879	UCAUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAUGACU	1634-1656
3584	3585	AD-58880	AAUAUUUCUGGAACUAGUAAA	UUUACUAGUUCCAGAAAUAUUUC	1183-1205
3586	3587	AD-58881	CUUCUUCAAGAUAACUUGCCA	UGGCAAGUUAUCUUGAAGAAGAU	892-914
3588	3589	AD-58882	UUUCAGUAUGAUCGUUUCUUU	AAAGAAACGAUCAUACUGAAAAG	928-950
3590	3591	AD-58883	CCCAGUGUGGUUAGUGUGAAA	UUUCACACUAACCACACUGGGGC	790-812
3592	3593	AD-58884	GCUGUGAGAUUUACUCUGAUU	AAUCAGAGUAAAUCUCACAGCCU	1325-1347
3594	3595	AD-58885	AGGCUUGAGCAAGUUGGUAUC	GAUACCAACUUGCUCAAGCCUGA	2229-2251
3596	3597	AD-58886	GAAAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUUUCUG	877-899
3598	3599	AD-58887	AUUUCUGGAACUAGUAAAUUC	GAAUUUACUAGUUCCAGAAAUAU	1186-1208
3600	3601	AD-58888	UGUGAUGUGGCCCAUGAGUUU	AAACUCAUGGGCCACAUCACACA	1531-1553
3602	3603	AD-58889	AAGAGAGAAGUCCUAUUUCUC	GAGAAAUAGGACUUCUCUCUUUC	2208-2230
3604	3605	AD-58890	UGGCAGCACAGAUGAAUCAGA	UCUGAUUCAUCUGUGCUGCCAGG	671-693
3606	3607	AD-58891	AUGAUCGUUUCUUUGAGAAAA	UUUUCUCAAAGAAACGAUCAUAC	935-957

[1054]

3608	3609	AD-58892	UCUGGAACUAGUAAAUUCCAU	AUGGAAUUUACUAGUUCCAGAAA	1189-1211
3610	3611	AD-59095	GCCCAUUCUUAUCCCGAGU	ACUCGGGAUAAGAAUGGGC	360-382
3612	3613	AD-59096	GGAACCAUGCCUCCAUGAU	AUCAUGGAGGCAUGGUUCC	1347-1369
3614	3615	AD-59097	UGGAGUCUGUGCGGAUCCU	AGGAUCCGCACAGACUCCA	1794-1816
3616	3617	AD-59098	CACCCACGGGUGUGUGGGA	UCCCACACACCCGUGGGUG	1112-1134
3618	3619	AD-59099	GGAGUCUGUGCGGAUCCUA	UAGGAUCCGCACAGACUCC	1795-1817
3620	3621	AD-59100	CAAAACUGCCCCAAGAUGA	UCAUCUUGGGGCAGUUUUG	428-450
3622	3623	AD-59101	GCCUCCAUGAUCCAAGGGA	UCCCUUGGAUCAUGGAGGC	1355-1377
3624	3625	AD-59102	CAUCAUCCCUGUGCGGGUU	AACCCGCACAGGGAUGAUG	1921-1943
3626	3627	AD-59103	ACCCACGGGUGUGUGGGGA	UCCCCACACACCCGUGGGU	1113-1135
3628	3629	AD-59104	CACAUCAUCCCUGUGCGGA	UCCGCACAGGGAUGAUGUG	1919-1941
3630	3631	AD-59105	CAGAAAGAGUGUCUCAUCU	AGAUGAGACACUCUUUCUG	873-895
3632	3633	AD-59106	CCUCCAUGAUCCAAGGGAU	AUCCCUUGGAUCAUGGAGG	1356-1378
3634	3635	AD-59107	UGCCCAUUCUUAUCCCGAA	UUCGGGAUAAGAAUGGGCA	359-381
3636	3637	AD-59108	CUUCACCCUGGCUAAGAUA	UAUCUUAGCCAGGGUGAAG	1297-1319
3638	3639	AD-59109	AUCAUCCCUGUGCGGGUUA	UAACCCGCACAGGGAUGAU	1922-1944
3640	3641	AD-59110	AGAAAGAGUGUCUCAUCUU	AAGAUGAGACACUCUUUCU	874-896
3642	3643	AD-59111	CUCCAUGAUCCAAGGGAUU	AAUCCCUUGGAUCAUGGAG	1357-1379
3644	3645	AD-59112	CCAUUCUUAUCCCGAGUCA	UGACUCGGGAUAAGAAUGG	362-384
3646	3647	AD-59113	CACCCUGGCUAAGAUGAUA	UAUCAUCUUAGCCAGGGUG	1300-1322
3648	3649	AD-59114	UCAUCCCUGUGCGGGUUGA	UCAACCCGCACAGGGAUGA	1923-1945
3650	3651	AD-59115	AAGAGUGUCUCAUCUUCUU	AAGAAGAUGAGACACUCUU	877-899
3652	3653	AD-59116	GUCAUGCCAAAAAUGGACA	UGUCCAUUUUUGGCAUGAC	1631-1653
3654	3655	AD-59117	CAUUCUUAUCCCGAGUCCA	UGGACUCGGGAUAAGAAUG	363-385
3656	3657	AD-59118	ACCCUGGCUAAGAUGAUGA	UCAUCAUCUUAGCCAGGGU	1301-1323
3658	3659	AD-59119	CUCUUCACCCUGGCUAAGA	UCUUAGCCAGGGUGAAGAG	1295-1317
3660	3661	AD-59120	AUGCCAAAAAUGGACAUCA	UGAUGUCCAUUUUUGGCAU	1634-1656
3662	3663	AD-59121	UGCCCCAAGAUGAUGGAAU	AUUCCAUCAUCUUGGGGCA	434-456
3664	3665	AD-59122	GAACCAUGCCUCCAUGAUA	UAUCAUGGAGGCAUGGUUC	1348-1370
3666	3667	AD-59123	UCUUCACCCUGGCUAAGAU	AUCUUAGCCAGGGUGAAGA	1296-1318
3668	3669	AD-59124	UGCCAAAAAUGGACAUCAU	AUGAUGUCCAUUUUUGGCA	1635-1657
3670	3671	AD-59125	CCAGAAAGAGUGUCUCAUA	UAUGAGACACUCUUUCUGG	872-894
3672	3673	AD-59126	GAAACUGUCCAUUCAAUGA	UCAUUGAAUGGACAGUUUC	1481-1503
3674	3675	AD-59127	UCACCCUGGCUAAGAUGAU	AUCAUCUUAGCCAGGGUGA	1299-1321
3676	3677	AD-59128	CCCUGGAGUCUGUGCGGAU	AUCCGCACAGACUCCAGGG	1791-1813
3678	3679	AD-59129	GAAAGAGUGUCUCAUCUUA	UAAGAUGAGACACUCUUUC	875-897
3680	3681	AD-59130	UGGAGCCCUGGAGUCUGUA	UACAGACUCCAGGGCUCCA	1786-1808

[1055]

[1056] 시험관내 검정의 결과가 표 16에 제공된다. 표 16은 또한 siRNA의 각각의 표적 종을 기재한다.

[1057] **[표 16] 기능 검정의 결과**

[1058]

			시노몰구스 자유 흡수				시노몰구스 트랜스펙션		Hep3b 트랜스펙션	
듀플렉스 ID	표적 종	유형	1uM Avg	500nM	20nM Avg	10nM	20nM Avg	0.2nM Avg	10nM Avg	0.1nM Avg
AD-58848	M/R/Rh/H	21/23	131.6	176.0	104.4	128.0	43.5	44.8	25.3	76.8
AD-58849	H/Rh	21/23	91.9	88.1	92.2	105.0	29.4	35.4	11.5	47.1
AD-58850	H/Rh	21/23	79.4	103.4	80.0	111.2	NA	62.2	31.3	72.0

AD-58851	H/Rh	21/23	99.7	74.7	94.8	104.7	NA	40.7	8.6	81.3
AD-58852	H/Rh	21/23	108.1	91.8	103.3	111.9	101.1	128.8	43.4	129.0
AD-58853	H/Rh	21/23	74.8	67.7	84.2	93.5	24.7	52.9	14.1	61.2
AD-58854	H/Rh	21/23	145.9	124.1	106.6	115.3	119.0	83.9	85.0	84.0
AD-58855	H/Rh	21/23	81.5	97.9	92.7	101.8	39.5	40.3	15.3	67.6
AD-58856	H/Rh	21/23	74.1	90.6	84.6	82.6	22.4	30.7	8.7	33.3
AD-58857	H/Rh	21/23	64.7	91.4	62.3	87.1	22.0	31.6	9.8	106.3
AD-58858	H/Rh	21/23	67.4	91.7	68.6	98.3	27.9	40.3	17.4	44.8
AD-58859	H/Rh	21/23	71.2	77.2	92.4	90.1	19.1	34.3	13.1	39.7
AD-58861	H/Rh	21/23	104.6	107.2	102.0	100.6	25.9	35.1	18.0	69.8
AD-58862	H/Rh	21/23	66.8	77.0	68.7	88.5	20.3	31.1	24.2	49.9
AD-58863	H/Rh	21/23	70.8	66.8	76.8	98.5	21.5	29.7	8.7	54.9
AD-58864	H/Rh	21/23	76.2	85.6	83.7	100.8	60.4	61.0	56.4	87.3
AD-58865	H/Rh	21/23	67.9	77.9	95.9	98.4	21.3	38.6	15.5	81.4
AD-58867	H/Rh	21/23	95.9	93.3	107.0	97.5	32.3	42.7	16.6	79.8
AD-58868	H/Rh	21/23	95.2	92.1	116.2	94.7	54.6	69.2	61.5	105.9
AD-58869	H/Rh	21/23	65.0	78.2	75.8	88.2	17.4	25.0	13.0	63.9
AD-58870	H/Rh	21/23	69.4	92.3	81.0	88.1	29.2	43.8	33.7	79.1
AD-58871	H/Rh	21/23	61.2	77.3	88.2	77.0	71.2	73.2	36.7	110.3
AD-58873	H/Rh	21/23	95.2	100.9	83.3	94.6	54.2	52.8	36.6	73.3
AD-58874	H/Rh	21/23	75.8	76.8	63.8	85.3	22.3	31.2	15.0	38.2
AD-58875	H/Rh	21/23	80.7	88.7	78.6	97.9	48.6	73.6	61.2	90.6
AD-58876	H/Rh	21/23	90.8	93.1	82.5	100.2	41.1	56.9	21.2	58.7
AD-58877	H/Rh	21/23	68.3	85.1	51.2	78.7	18.5	46.6	11.9	27.4
AD-58878	H/Rh	21/23	78.3	68.3	81.2	91.2	24.1	23.4	6.2	37.1
AD-58879	H/Rh	21/23	87.9	94.1	79.7	95.4	32.0	47.8	15.7	82.5
AD-58880	H/Rh	21/23	74.9	72.2	88.9	88.1	20.1	27.5	14.0	60.7
AD-58881	H/Rh	21/23	85.9	76.8	78.8	118.0	22.2	36.7	27.6	71.6
AD-58882	H/Rh	21/23	54.1	53.4	60.3	85.8	14.6	27.2	8.2	23.8
AD-58883	H/Rh	21/23	80.4	69.9	75.7	80.3	31.8	25.8	12.3	63.0
AD-58884	H/Rh	21/23	57.7	55.3	64.8	78.2	20.0	30.0	11.8	68.9
AD-58885	H/Rh	21/23	101.8	91.8	104.1	101.5	85.9	71.9	61.8	71.2
AD-58886	M/R/Rh/H	21/23	47.1	58.0	36.3	93.3	16.0	26.6	9.2	32.0
AD-58887	H/Rh	21/23	73.6	98.7	82.6	95.2	28.5	33.5	12.8	65.2
AD-58888	H/Rh	21/23	90.2	69.9	69.4	85.6	46.9	45.0	16.6	72.0
AD-58889	H/Rh	21/23	83.6	98.6	82.4	92.2	36.5	40.3	31.6	99.4
AD-58890	H/Rh	21/23	69.5	95.4	84.2	88.2	50.8	45.6	21.7	92.9
AD-58891	H/Rh	21/23	62.8	75.7	75.4	109.2	23.6	34.3	15.6	55.8
AD-58892	H/Rh	21/23	60.2	92.9	89.8	92.9	22.8	43.3	20.2	75.6
AD-59095	M/R/Rh/H	19mer	88.9	NA	132.8	NA	48.3	97.4	54.3	99.0
AD-59096	M/R/Rh/H	19mer	95.5	NA	90.5	NA	105.7	138.6	131.4	120.7
AD-59097	M/R/Rh/H	19mer	92.5	NA	84.2	NA	75.0	NA	94.7	108.5
AD-59098	M/R/Rh/H	19mer	84.0	NA	87.7	NA	109.3	NA	130.0	87.3
AD-59099	M/R/Rh/H	19mer	89.7	NA	90.0	NA	77.8	85.4	46.8	74.9
AD-59100	M/R/Rh/H	19mer	84.8	NA	144.3	NA	70.6	108.1	91.5	117.6
AD-59101	M/R/Rh/H	19mer	79.0	NA	103.8	NA	89.8	102.9	124.2	107.0
AD-59102	M/R/Rh/H	19mer	85.9	NA	100.6	NA	72.2	68.5	87.9	95.1
AD-59103	M/R/Rh/H	19mer	86.0	NA	91.1	NA	93.0	81.3	130.0	96.0
AD-59104	M/R/Rh/H	19mer	92.6	NA	96.9	NA	94.9	91.4	124.4	83.1
AD-59105	M/R/Rh/H	19mer	48.9	NA	101.7	NA	18.4	48.9	17.0	34.7
AD-59106	M/R/Rh/H	19mer	63.2	NA	76.7	NA	28.5	40.7	28.6	46.4
AD-59107	M/R/Rh/H	19mer	71.4	NA	68.7	NA	37.1	45.3	26.8	63.6
AD-59108	M/R/Rh/H	19mer	70.7	NA	85.1	NA	89.9	84.8	139.2	101.7
AD-59109	M/R/Rh/H	19mer	86.1	NA	83.4	NA	84.9	96.2	131.7	86.7
AD-59110	M/R/Rh/H	19mer	70.8	NA	119.7	NA	38.5	60.4	67.4	80.3

[1059]

AD-59111	M/R/Rh/H	19mer	66.1	NA	76.5	NA	52.2	61.0	69.7	87.6
AD-59112	M/R/Rh/H	19mer	71.2	NA	80.2	NA	91.2	83.4	127.4	89.0
AD-59113	M/R/Rh/H	19mer	67.0	NA	77.8	NA	49.1	59.0	66.8	91.4
AD-59114	M/R/Rh/H	19mer	81.7	NA	79.3	NA	96.3	88.0	129.6	72.4
AD-59115	M/R/Rh/H	19mer	40.4	NA	69.6	NA	19.6	35.7	9.3	16.9
AD-59116	M/R/Rh/H	19mer	72.2	NA	78.3	NA	53.5	77.8	70.1	107.8
AD-59117	M/R/Rh/H	19mer	70.7	NA	75.6	NA	75.8	74.9	129.0	103.5
AD-59118	M/R/Rh/H	19mer	68.8	NA	75.9	NA	81.4	82.1	114.1	89.7
AD-59119	M/R/Rh/H	19mer	64.9	NA	86.5	NA	85.1	125.1	122.8	124.8
AD-59120	M/R/Rh/H	19mer	63.5	NA	75.1	NA	29.9	52.0	16.1	54.1
AD-59121	M/R/Rh/H	19mer	67.6	NA	72.0	NA	88.8	77.4	108.0	103.1
AD-59122	M/R/Rh/H	19mer	60.2	NA	62.3	NA	25.1	45.3	16.2	54.8
AD-59123	M/R/Rh/H	19mer	68.6	NA	108.2	NA	59.2	84.6	80.0	97.7
AD-59124	M/R/Rh/H	19mer	47.5	NA	56.5	NA	23.9	40.0	9.8	18.9
AD-59125	M/R/Rh/H	19mer	45.4	NA	47.2	NA	15.2	40.7	14.7	15.1
AD-59126	M/R/Rh/H	19mer	64.3	NA	74.6	NA	51.6	57.1	35.5	54.4
AD-59127	M/R/Rh/H	19mer	103.4	NA	105.8	NA	94.0	156.4	135.9	113.7
AD-59128	M/R/Rh/H	19mer	102.4	NA	81.4	NA	66.3	89.3	60.2	74.9
AD-59129	M/R/Rh/H	19mer	41.3	NA	38.8	NA	17.9	41.4	8.6	12.6
AD-59130	M/R/Rh/H	19mer	58.3	NA	80.8	NA	94.9	78.3	106.7	88.0

[1060]

[1061] 표 17은 선택 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 IC_{50}을 예시한다. 각각의 ALAS1 변형된 siRNA 듀플렉스의 트랜스펙션 24 시간 후에 Hep3B 세포주에서 내생적으로 발현된 ALAS1의 넉다운으로부터 IC_{50}을 결정하였다(표 14 참조). AD-58882, AD-58878, AD-58886, AD-58877, AD-59115, AD-58856, 및 AD-59129를 포함하는 적어도 7개의 듀플렉스는 0.1 nm 미만의 IC_{50}을 항시적으로 나타내었고, 이는 이들 듀플렉스가 ALAS1 발현을 억제하는데 있어서 특히 효과

적인 것을 나타낸다.

[1062] [표 17] 선택 ALAS1 siRNA 듀플렉스의 IC_{50}

듀플렉스 ID	384w IC50 (nM)	96w IC50 (nM)
AD-58882	0.008	0.014
AD-58878	0.040	0.031
AD-58886	0.037	0.033
AD-58877	0.031	0.034
AD-59115	0.093	0.052
AD-58856	0.061	0.066
AD-59129	0.085	0.071
AD-59124	0.572	0.078
AD-58874	0.140	0.102
AD-59125	0.118	0.115
AD-59105	0.511	0.144
AD-59120	180.592	0.498
AD-59122	36.646	0.646
AD-59106	7.906	0.847
AD-59126	n/a	1.014
AD-59107	n/a	1.971

[1063]

[1064] 실시예 11. AIP 페노바르비탈 유도 마우스 모델에서의 ALAS1-GalNAc 활성

[1065] ALAS1-GalNAc 컨쥬게이트였던 siRNA의 효과를 연구하기 위해 AIP 마우스 모델을 이용하였다. siRNA는 듀플렉스 AD-58632의 서열을 가졌다(표 20 참조).

[1066] [표 20] ALAS1 siRNA 듀플렉스 AD-58632의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4149	4150	873-895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg

[1067]

[1068] AIP 마우스를 미처리(기준선)하거나, 20 mg/kg의 용량으로 염수 또는 ALAS1-GalNAc 컨쥬게이트를 1일에 피하 주사하였다. 2, 3, 및 4일에, 이들을 미처리(염수)한 채로 두거나, 이들을 페노바르비탈의 IP 주사로 처리하였다. 5일에 혈장을 수집하고, ALA 및 PBG의 수준을 LC-MS 검정을 이용하여 측정하였다. 도 15에 제시된 바와 같이, ALAS1-GalNAc 컨쥬게이트는 혈장 ALA 및 PBG의 생성을 각각 약 84 및 80%까지 둔감화시켰다. 이들 결과는 ALAS1-GalNAc 컨쥬게이트를 이용한 처리가 상기 AIP 동물 모델에서 페노바르비탈-유도 급성 발작과 관련된 혈장 ALA 및 PBG 둘 모두의 증가를 예방하는데 있어서 효과적인 것을 나타낸다.

[1069] 실시예 12. ALAS1을 표적으로 하고, ALAS1 발현을 억제하는 추가 siRNA

[1070] ALAS1 siRNA를 표적으로 하는 변형된 siRNA 서열을 실시예 2에 기재된 바와 같이 설계하고 생성시켰다. 서열은 표 18에 제공된다. 변형된 듀플렉스의 시험관내 활성을 하기 기재된 바와 같이 시험하였다.

[1071] [표 18] 인간 ALAS1 변형된 단일 가닥 및 듀플렉스 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위
3685	3686	AD-59453	CAGGCAAAUCUCUGUUGUUdTdT	AACAACAGAGAUUUGCCUGdTdT	402-420
3687	3688	AD-59395	GAAAAAAAUUGAUGAGAAAdTdT	UUUCUCAUCAAUUUUUUUCdTdT	949-967
3689	3690	AD-59477	GGAAAGAUGCCGCACUCUUdTdT	AAGAGUGCGGCAUCUUUCCdTdT	1242-1260
3691	3692	AD-59492	UGUCUCAUCUUCUUCAAGAdTdT	UCUUGAAGAAGAUGAGACAdTdT	882-900
3693	3694	AD-59361	ACAUCUACGUGCAAGCAAUdTdT	AUUGCUUGCACGUAGAUGUdTdT	1992-2010
3695	3696	AD-59462	UUCUCUGAUUGACACCGUAdTdT	UACGGUGUCAAUCAGAGAAdTdT	1711-1729
3697	3698	AD-59433	GCUGCUGGCUUCAUCUUCAdTdT	UGAAGAUGAAGCCAGCAGCdTdT	1739-1757
3699	3700	AD-59424	AGCGCAACGUCAAACUCAUdTdT	AUGAGUUUGACGUUGCGCUdTdT	1851-1869
3701	3702	AD-59414	UAUUUCUGGAACUAGUAAAdTdT	UUUACUAGUUCCAGAAAUAdTdT	1183-1201
3703	3704	AD-59539	GGUUGUGUUGGAGGGUACAdTdT	UGUACCCUCCAACACAACCdTdT	1679-1697
3705	3706	AD-59400	GUGUCAGUCUGGUGCAGUAdTdT	UACUGCACCAGACUGACACdTdT	1070-1088
3707	3708	AD-59551	CUUUGUGGCCAAUGACUCAdTdT	UGAGUCAUUGGCCACAAAGdTdT	1273-1291
3709	3710	AD-59482	AGAUGCUGCUAAAAACACAdTdT	UGUGUUUUUAGCAGCAUCUdTdT	1942-1960
3711	3712	AD-59448	GAGUCAUGCCAAAAAUGGAdTdT	UCCAUUUUUGGCAUGACUCdTdT	1629-1647
3713	3714	AD-59392	CUGUGCGGAUCCUGAAGAGdTdT	CUCUUCAGGAUCCGCACAGdTdT	1800-1818
3715	3716	AD-59469	CACUUUGAAACAACAUGGUdTdT	ACCAUGUUGUUUCAAAGUGdTdT	1141-1159
3717	3718	AD-59431	AAGUGAUGAGUGAAAGAGAdTdT	UCUCUUUCACUCAUCACUUdTdT	2193-2211
3719	3720	AD-59423	AUCUGCUAGUCACAUGGAAdTdT	UUCCAUGUGACUAGCAGAUdTdT	2103-2121
3721	3722	AD-59517	UGGGGCAGGUGGUACUAGAdTdT	UCUAGUACCACCUGCCCCAdTdT	1162-1180
3723	3724	AD-59578	GCAGAUGACUAUUCAGACUdTdT	AGUCUGAAUAGUCAUCUGCdTdT	1031-1049
3725	3726	AD-59495	GCCUCAUUCCUCAGCUGAGdTdT	CUCAGCUGAGGAAUGAGGCdTdT	2143-2161
3727	3728	AD-59432	GUAUGAUCGUUUCUUUGAGdTdT	CUCAAAGAAACGAUCAUACdTdT	931-949
3729	3730	AD-59382	UAUCCAGAUGGUCUUCAGAdTdT	UCUGAAGACCAUCUGGAUAdTdT	2302-2320
3731	3732	AD-59472	UAGUGUGAAAACCGAUGGAdTdT	UCCAUCGGUUUUCACACUAdTdT	799-817
3733	3734	AD-59459	UCCCCAUGGCAGAUGACUAdTdT	UAGUCAUCUGCCAUGGGGAdTdT	1023-1041
3735	3736	AD-59413	CCACUGCAGCAGUACACUAdTdT	UAGUGUACUGCUGCAGUGGdTdT	483-501
3737	3738	AD-59478	CUGUGAACCGGCGAGCACAdTdT	UGUGCUCGCCGGUUCACAGdTdT	999-1017
3739	3740	AD-59376	GGUCCUAUGCUGCUGGCUUdTdT	AAGCCAGCAGCAUAGGACCdTdT	1731-1749
3741	3742	AD-59556	AGCCUUUGGUUGUGUUGGAdTdT	UCCAACACAACCAAAGGCUdTdT	1672-1690
3743	3744	AD-59399	AAUUCCAUGUGGACUUAGAdTdT	UCUAAGUCCACAUGGAAUUdTdT	1200-1218
3745	3746	AD-59474	CCAGGGCACUGCAAGCAAAdTdT	UUUGCUUGCAGUGCCCUGGdTdT	640-658
3747	3748	AD-53542	cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT	AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT	924-942
3749	3750	AD-59480	GAAUCAGAGAGGCAGCAGUdTdT	ACUGCUGCCUCUCUGAUUCdTdT	682-700
3751	3752	AD-59549	GCAAAGAUCUGACCCCUCAdTdT	UGAGGGGUCAGAUCUUUGCdTdT	1441-1459
3753	3754	AD-59515	GGAGAAGAGCUCCUACGGAdTdT	UCCGUAGGAGCUCUUCUCCdTdT	2033-2051
3755	3756	AD-59427	CCAUGAGUUUGGAGCAAUCdTdT	GAUUGCUCCAAACUCAUGGdTdT	1540-1558
3757	3758	AD-59390	CUUUGAGAAAAAAAUUGAUdTdT	AUCAAUUUUUUUCUCAAAGdTdT	943-961
3759	3760	AD-59511	UGAGCAGACAUAACAUCUAdTdT	UAGAUGUUAUGUCUGCUCAdTdT	1980-1998
3761	3762	AD-59532	CGUGCAAGCAAUCAAUUACdTdT	GUAAUUGAUUGCUUGCACGdTdT	1999-2017
3763	3764	AD-59562	AAAGCAAAGACCAGAAAGAdTdT	UCUUUCUGGUCUUUGCUUUdTdT	862-880

[1072]

3765	3766	AD-59513	GGAUGUGCAGGAAAUGAAUdTdT	AUUCAUUUCCUGCACAUCCdTdT	733-751
3767	3768	AD-59362	CAGCAUACUUCCUGAACAUdTdT	AUGUUCAGGAAGUAUGCUGdTdT	321-339
3769	3770	AD-53541	GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT	UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT	671-689
3771	3772	AD-59490	UCUGUUGUUCUAUGCCCAAdTdT	UUGGGCAUAGAACAACAGAdTdT	412-430
3773	3774	AD-59422	UGAGACAGAUGCUAAUGGAdTdT	UCCAUUAGCAUCUGUCUCAdTdT	1869-1887
3775	3776	AD-59467	GCCAAUGACUCAACCCUCUdTdT	AGAGGGUUGAGUCAUUGGCdTdT	1280-1298
3777	3778	AD-59579	GAGUGCAACUUCUGCAGGAdTdT	UCCUGCAGAAGUUGCACUCdTdT	2159-2177
3779	3780	AD-59426	GUGAAAGAGAGAAGUCCUAdTdT	UAGGACUUCUCUCUUUCACdTdT	2202-2220
3781	3782	AD-59363	UAACUUGCCAAAAUCUGUUdTdT	AACAGAUUUUGGCAAGUUAdTdT	901-919
3783	3784	AD-59436	AAGCCAGUCUUGAGCUUCAdTdT	UGAAGCUCAAGACUGGCUUdTdT	711-729
3785	3786	AD-53536	cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT	ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT	922-940
3787	3788	AD-59491	GCAGCAGUGUCUUCUGCAAdTdT	UUGCAGAAGACACUGCUGCdTdT	693-711
3789	3790	AD-59500	UCCUGAACAUGGAGAGUGUdTdT	ACACUCUCCAUGUUCAGGAdTdT	330-348
3791	3792	AD-59394	AUUUCUGGAACACUUGGCAdTdT	UGCCAAGUGUUCCAGAAAUdTdT	1652-1670
3793	3794	AD-59441	CAGUACACUACCAACAGAUdTdT	AUCUGUUGGUAGUGUACUGdTdT	492-510
3795	3796	AD-59365	GCAUGACCUCAAUUAUUUCdTdT	GAAAUAAUUGAGGUCAUGCdTdT	2261-2279
3797	3798	AD-59411	AGAACUGCUGCAAAGAUCUdTdT	AGAUCUUUGCAGCAGUUCUdTdT	1432-1450
3799	3800	AD-59544	CACCCCAGAUGAUGAACUAdTdT	UAGUUCAUCAUCUGGGGUGdTdT	2073-2091
3801	3802	AD-59428	GAUCCAAGGGAUUCGAAACdTdT	GUUUCGAAUCCCUUGGAUCdTdT	1363-1381
3803	3804	AD-59471	CUCAUCACCAAAAAGCAAGdTdT	CUUGCUUUUUGGUGAUGAGdTdT	1052-1070
3805	3806	AD-59518	ACAACAUGGUGCUGGGGCAdTdT	UGCCCCAGCACCAUGUUGUdTdT	1150-1168
3807	3808	AD-53547	GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT	UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTsdT	935-953
3809	3810	AD-59573	CAGCACGAGUUCUCUGAUUdTdT	AAUCAGAGAACUCGUGCUGdTdT	1702-1720
3811	3812	AD-59473	AAUGAUGUCAGCCACCUCAdTdT	UGAGGUGGCUGACAUCAUUdTdT	1412-1430
3813	3814	AD-59412	AGUUAUGGACACUUUGAAAdTdT	UUUCAAAGUGUCCAUAACUdTdT	1132-1150
3815	3816	AD-59522	GAUGAUGAACUACUUCCUUdTdT	AAGGAAGUAGUUCAUCAUCdTdT	2080-2098
3817	3818	AD-59502	GCAGGAAAUGAAUGCCGUGdTdT	CACGGCAUUCAUUUCCUGCdTdT	739-757
3819	3820	AD-59499	UCUUCAAGAUAACUUGCCAdTdT	UGGCAAGUUAUCUUGAAGAdTdT	892-910
3821	3822	AD-59520	CGAUGGAGGGGAUCCCAGUdTdT	ACUGGGAUCCCCUCCAUCGdTdT	811-829
3823	3824	AD-59581	CCAAAAAGCAAGUGUCAGUdTdT	ACUGACACUUGCUUUUUGGdTdT	1059-1077
3825	3826	AD-59461	GAUUGGGGAUCGGGAUGGAdTdT	UCCAUCCCGAUCCCCAAUCdTdT	1612-1630
3827	3828	AD-59370	CCCUGGAGUCUGUGCGGAUdTdT	AUCCGCACAGACUCCAGGGdTdT	1791-1809
3829	3830	AD-53540	GuuGucuuuAuAuGuGAAudTsdT	AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTsdT	2321-2339
3831	3832	AD-59574	CGGGCAUUGUCCACUGCAGdTdT	CUGCAGUGGACAAUGCCCGdTdT	473-491
3833	3834	AD-59375	UAUUCAGACUCCCUCAUCAdTdT	UGAUGAGGGAGUCUGAAUAdTdT	1040-1058
3835	3836	AD-59387	CACUGCAUUUUGAAGUGAUdTdT	AUCACUUCAAAAUGCAGUGdTdT	2181-2199
3837	3838	AD-59397	CCAGAAAGAGUGUCUCAUCdTdT	GAUGAGACACUCUUUCUGGdTdT	872-890
3839	3840	AD-59396	AGGCGGAGGGAUUGGGGAUdTdT	AUCCCCAAUCCCUCCGCCUdTdT	1603-1621
3841	3842	AD-59393	AGACCUCCAUGGGAAAGAUdTdT	AUCUUUCCCAUGGAGGUCUdTdT	1231-1249
3843	3844	AD-59483	GCAGGAGGCCACUGCAUUUdTdT	AAAUGCAGUGGCCUCCUGCdTdT	2172-2190
3845	3846	AD-59430	AUCUGUUUCCACUUUUCAGdTdT	CUGAAAAGUGGAAACAGAUdTdT	913-931
3847	3848	AD-59463	AGAGAAGUCCUAUUUCUCAdTdT	UGAGAAAUAGGACUUCUCUdTdT	2209-2227
3849	3850	AD-53534	GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT	uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT	2312-2330
3851	3852	AD-59514	GGCUGGAACUGAAGCCUCAdTdT	UGAGGCUUCAGUUCCAGCCdTdT	2130-2148
3853	3854	AD-59575	GCCAUUAUCAUAUCCAGAUdTdT	AUCUGGAUAUGAUAAUGGCdTdT	2292-2310
3855	3856	AD-59364	AGCAGGCCCCAGUGUGGUUdTdT	AACCACACUGGGGCCUGCUdTdT	781-799
3857	3858	AD-59402	UCAGCUGAGUGCAACUUCUdTdT	AGAAGUUGCACUCAGCUGAdTdT	2153-2171
3859	3860	AD-59479	GAGCACACAUCUUCCCCAUdTdT	AUGGGGAAGAUGUGUGCUCdTdT	1011-1029
3861	3862	AD-59481	ACUUCCAGGACAUCAUGCAdTdT	UGCAUGAUGUCCUGGAAGUdTdT	843-861
3863	3864	AD-59530	CCUAUCGAGUUUUUAAAACdTdT	GUUUUAAAAACUCGAUAGGdTdT	981-999
3865	3866	AD-59582	CUUCCUUGAGAAUCUGCUAdTdT	UAGCAGAUUCUCAAGGAAGdTdT	2092-2110
3867	3868	AD-59506	ACCAACAGAUCAAAGAAACdTdT	GUUUCUUUGAUCUGUUGGUdTdT	501-519
3869	3870	AD-59567	UAACCCCAGGCCAUUAUCAdTdT	UGAUAAUGGCCUGGGGUUAdTdT	2283-2301
3871	3872	AD-59485	CCAUGCCUCCAUGAUCCAAdTdT	UUGGAUCAUGGAGGCAUGGdTdT	1351-1369
3873	3874	AD-59525	UGAUGAACUAAUGAGCAGAdTdT	UCUGCUCAUUAGUUCAUCAdTdT	1969-1987

[1073]

3875	3876	AD-59566	CCUGAAGAGCGCUGAGGGAdTdT	UCCCUCAGCGCUCUUCAGGdTdT	1810-1828
3877	3878	AD-59580	AACACUUGGCAAAGCCUUUdTdT	AAAGGCUUUGCCAAGUGUUdTdT	1660-1678
3879	3880	AD-59512	UCUGCAGAAAGCAGGCAAAdTdT	UUUGCCUGCUUUCUGCAGAdTdT	391-409
3881	3882	AD-59475	CCGGCCUCCCUGUUGUCCAdTdT	UGGACAACAGGGAGGCCGGdTdT	1890-1908
3883	3884	AD-59438	CAUCAUCCCUGUGCGGGUUdTdT	AACCCGCACAGGGAUGAUGdTdT	1921-1939
3885	3886	AD-59442	UGUGCGGGUUGCAGAUGCUdTdT	AGCAUCUGCAACCCGCACAdTdT	1930-1948
3887	3888	AD-59516	GGAAAGAGGUUGCUGAAACdTdT	GUUUCAGCAACCUCUUUCCdTdT	759-777
3889	3890	AD-59429	AGGUCCACGCAGUGGGGCUdTdT	AGCCCCACUGCGUGGACCUdTdT	1572-1590
3891	3892	AD-59510	UGCCGUGAGGAAAGAGGUUdTdT	AACCUCUUUCCUCACGGCAdTdT	751-769
3893	3894	AD-59457	GCUAAUGGAUGCCGGCCUCdTdT	GAGGCCGGCAUCCAUUAGCdTdT	1879-1897
3895	3896	AD-59434	GAAGCAAGUGGGGCUGGAAdTdT	UUCCAGCCCCACUUGCUUCdTdT	2119-2137
3897	3898	AD-59454	CAUCUUCCGCCACAAUGAUdTdT	AUCAUUGUGGCGGAAGAUGdTdT	1399-1417
3899	3900	AD-59468	AUUUCUCAGGCUUGAGCAAdTdT	UUGCUCAAGCCUGAGAAAUdTdT	2220-2238
3901	3902	AD-59565	CCCGAGUCCCCCAGGCCUUdTdT	AAGGCCUGGGGGACUCGGGdTdT	372-390
3903	3904	AD-59416	CAAGCAAAUGCCCUUUCCUdTdT	AGGAAAGGGCAUUUGCUUGdTdT	651-669
3905	3906	AD-59420	CCCCUCAGUCCCCAAGAUUdTdT	AAUCUUGGGGACUGAGGGGdTdT	1453-1471
3907	3908	AD-59552	CUACGGUGCCCCGGGGAGAdTdT	UCUCCCCGGGGCACCGUAGdTdT	2019-2037
3909	3910	AD-59558	AAAACUGCCCCAAGAUGAUdTdT	AUCAUCUUGGGGCAGUUUUdTdT	429-447
3911	3912	AD-59404	ACAAAACUGCUAAGGCCAAdTdT	UUGGCCUUAGCAGUUUUGUdTdT	540-558
3913	3914	AD-59455	GAUUCUGGGAACCAUGCCUdTdT	AGGCAUGGUUCCCAGAAUCdTdT	1340-1358
3915	3916	AD-59496	CCAGAUGGCACACAGCUUCdTdT	GAAGCUGUGUGCCAUCUGGdTdT	593-611
3917	3918	AD-59446	AGGGAUUCGAAACAGCCGAdTdT	UCGGCUGUUUCGAAUCCCUdTdT	1369-1387
3919	3920	AD-59435	CUCUGCAGUCCUCAGCGCAdTdT	UGCGCUGAGGACUGCAGAGdTdT	109-127
3921	3922	AD-59419	CCGCCGCCUCUGCAGUCCUdTdT	AGGACUGCAGAGGCGGCGGdTdT	102-120
3923	3924	AD-59533	CUGGCUGGAGCCCUGGAGUdTdT	ACUCCAGGGCUCCAGCCAGdTdT	1781-1799
3925	3926	AD-59366	GACAUCAUGCAAAAGCAAAdTdT	UUUGCUUUUGCAUGAUGUCdTdT	851-869
3927	3928	AD-59521	GCUUGAGCAAGUUGGUAUCdTdT	GAUACCAACUUGCUCAAGCdTdT	2229-2247
3929	3930	AD-59563	CAGGCUGUGAGAUUUACUCdTdT	GAGUAAAUCUCACAGCCUGdTdT	1320-1338
3931	3932	AD-59534	AGAGCUGUGUGAUGUGGCCdTdT	GGCCACAUCACACAGCUCUdTdT	1522-1540
3933	3934	AD-59407	GGAGCUGGCAGACCUCCAUdTdT	AUGGAGGUCUGCCAGCUCCdTdT	1222-1240
3935	3936	AD-59445	AUCCCAGUGGACUGCUGAAdTdT	UUCAGCAGUCCACUGGGAUdTdT	822-840
3937	3938	AD-59546	GUCAAACUCAUGAGACAGAdTdT	UCUGUCUCAUGAGUUUGACdTdT	1859-1877
3939	3940	AD-59456	CUUUCCUGGCAGCACAGAUdTdT	AUCUGUGCUGCCAGGAAAGdTdT	663-681
3941	3942	AD-59503	CCCUCCGGCCAGUGAGAAAdTdT	UUUCUCACUGGCCGGAGGGdTdT	520-538
3943	3944	AD-59536	CUACCUAGGAAUGAGUCGCdTdT	GCGACUCAUUCCUAGGUAGdTdT	1093-1111
3945	3946	AD-59385	CCCAAGAUUGUGGCAUUUGdTdT	CAAAUGCCACAAUCUUGGGdTdT	1463-1481
3947	3948	AD-59367	GAGCAAUCACCUUCGUGGAdTdT	UCCACGAAGGUGAUUGCUCdTdT	1551-1569
3949	3950	AD-59458	UGCCCAUUCUUAUCCCGAGdTdT	CUCGGGAUAAGAAUGGGCAdTdT	359-377
3951	3952	AD-59381	AAGGCCAAGGUCCAACAGAdTdT	UCUGUUGGACCUUGGCCUUdTdT	551-569
3953	3954	AD-59538	CACACAGCUUCCGUCUGGAdTdT	UCCAGACGGAAGCUGUGUGdTdT	601-619
3955	3956	AD-59421	UUAUGGGGCUCGAGGCGGAdTdT	UCCGCCUCGAGCCCCAUAAdTdT	1591-1609
3957	3958	AD-59388	UGUCUUCUGCAAAGCCAGUdTdT	ACUGGCUUUGCAGAAGACAdTdT	700-718
3959	3960	AD-59444	AGGCCUGAGCAUGACCUCAdTdT	UGAGGUCAUGCUCAGGCCUdTdT	2253-2271
3961	3962	AD-59528	AUGUGAAUUAAGUUAUAUUdTdT	AAUAUAACUUAAUUCACAUdTdT	2332-2350
3963	3964	AD-59498	ACUGCUGAAGAACUUCCAGdTdT	CUGGAAGUUCUUCAGCAGUdTdT	832-850
3965	3966	AD-59497	UGAGAAAGACAAAACUGCUdTdT	AGCAGUUUUGUCUUUCUCAdTdT	532-550
3967	3968	AD-59384	UCAGCCACCUCAGAGAACUdTdT	AGUUCUCUGAGGUGGCUGAdTdT	1419-1437
3969	3970	AD-59452	GGCAACGAGCGUUUCGUUUdTdT	AAACGAAACGCUCGUUGCCdTdT	51-69
3971	3972	AD-59379	CCUGAUGGAUCCCAGCAGAdTdT	UCUGCUGGGAUCCAUCAGGdTdT	572-590
3973	3974	AD-59529	UGUGCCCACUGGAAGAGCUdTdT	AGCUCUUCCAGUGGGCACAdTdT	1509-1527
3975	3976	AD-59389	CCACAGGAGCCAGCAUACUdTdT	AGUAUGCUGGCUCCUGUGGdTdT	311-329
3977	3978	AD-59585	GUGGUACUAGAAAUAUUUCdTdT	GAAAUAUUUCUAGUACCACdTdT	1170-1188
3979	3980	AD-59570	UUCGCCGCUGCCCAUUCUUdTdT	AAGAAUGGGCAGCGGCGAAdTdT	351-369
3981	3982	AD-59415	CCGCCAGCACCAGCGCAACdTdT	GUUGCGCUGGUGCUGGCGGdTdT	1840-1858
3983	3984	AD-59505	CGCUGAGGGACGGGUGCUUdTdT	AAGCACCCGUCCCUCAGCGdTdT	1819-1837

[1074]

3985	3986	AD-59557	UGGACUUCUCGACUUGAGUdTdT	ACUCAAGUCGAGAAGUCCAdTdT	69-87
3987	3988	AD-59548	AAAGAAACCCCUCCGGCCAdTdT	UGGCCGGAGGGGUUUCUUUdTdT	512-530
3989	3990	AD-59487	UUGACACCGUACGGUCCUAdTdT	UAGGACCGUACGGUGUCAAdTdT	1719-1737
3991	3992	AD-59550	CCCUCUUCACCCUGGCUAAdTdT	UUAGCCAGGGUGAAGAGGGdTdT	1293-1311
3993	3994	AD-59572	CCCCCAGGCCUUUCUGCAGdTdT	CUGCAGAAAGGCCUGGGGGdTdT	379-397
3995	3996	AD-59554	AUGCCCAAAACUGCCCCAAdTdT	UUGGGGCAGUUUUGGGCAUdTdT	423-441
3997	3998	AD-59437	CUUGAGUGCCCGCCUCCUUdTdT	AAGGAGGCGGGCACUCAAGdTdT	81-99
3999	4000	AD-59584	GGGUACAUCGCCAGCACGAdTdT	UCGUGCUGGCGAUGUACCCdTdT	1691-1709
4001	4002	AD-59373	GUGUGGGGCAGUUAUGGACdTdT	GUCCAUAACUGCCCCACACdTdT	1123-1141
4003	4004	AD-59545	ACAUAGUCCUGGAAAUAAAdTdT	UUUAUUUCCAGGACUAUGUdTdT	2372-2390
4005	4006	AD-59547	AUCCCAGCAGAGUCCAGAUdTdT	AUCUGGACUCUGCUGGGAUdTdT	580-598
4007	4008	AD-59470	CUAGAUUCUUUCCACAGGAdTdT	UCCUGUGGAAAGAAUCUAGdTdT	300-318
4009	4010	AD-59417	UUGUUUUCCUCGUGCUUUGdTdT	CAAAGCACGAGGAAAACAAdTdT	1259-1277
4011	4012	AD-59535	CCUCCUUCGCCGCCGCCUCdTdT	GAGGCGGCGGCGAAGGAGGdTdT	93-111
4013	4014	AD-59507	UGAGGCUGCUCCCGGACAAdTdT	UUGUCCGGGAGCAGCCUCAdTdT	31-49
4015	4016	AD-59519	CCAACAGACUCCUGAUGGAdTdT	UCCAUCAGGAGUCUGUUGGdTdT	562-580
4017	4018	AD-59391	UCACAUGGAAGCAAGUGGGdTdT	CCCACUUGCUUCCAUGUGAdTdT	2112-2130
4019	4020	AD-59537	CAUUCAAUGGAUGGGGCGGdTdT	CCGCCCCAUCCAUUGAAUGdTdT	1490-1508
4021	4022	AD-59450	AGGAAUGAGUCGCCACCCAdTdT	UGGGUGGCGACUCAUUCCUdTdT	1099-1117
4023	4024	AD-59449	UGGACUUAGAGCGGGAGCUdTdT	AGCUCCCGCUCUAAGUCCAdTdT	1209-1227
4025	4026	AD-59418	CUAAAAACACAGAAGUCUGdTdT	CAGACUUCUGUGUUUUUAGdTdT	1950-1968
4027	4028	AD-59561	CCCUCACCACACACCCCAGdTdT	CUGGGGUGUGUGGUGAGGGdTdT	2062-2080
4029	4030	AD-59460	AAUCCUUGCUUCAGGGACUdTdT	AGUCCCUGAAGCAAGGAUUdTdT	171-189
4031	4032	AD-59409	UUGUGGCAUUUGAAACUGUdTdT	ACAGUUUCAAAUGCCACAAdTdT	1470-1488
4033	4034	AD-59476	UCAAUUACCCUACGGUGCCdTdT	GGCACCGUAGGGUAAUUGAdTdT	2010-2028
4035	4036	AD-59406	CAAGCCAGCCCCUCGGGCAdTdT	UGCCCGAGGGGCUGGCUUGdTdT	460-478
4037	4038	AD-59569	GAGUCUUCCCUGCCUGGAUdTdT	AUCCAGGCAGGGAAGACUCdTdT	259-277
4039	4040	AD-59451	UGGAGAGUGUUGUUCGCCGdTdT	CGGCGAACAACACUCUCCAdTdT	339-357
4041	4042	AD-59553	ACCCCUUGCCUGCCACAAGdTdT	CUUGUGGCAGGCAAGGGGUdTdT	621-639
4043	4044	AD-59372	CUGGAUGGAUGAGUGGCUUdTdT	AAGCCACUCAUCCAUCCAGdTdT	272-290
4045	4046	AD-59377	CAAGAUGAUGGAAGUUGGGdTdT	CCCAACUUCCAUCAUCUUGdTdT	439-457
4047	4048	AD-59531	UUUCGUUUGGACUUCUCGAdTdT	UCGAGAAGUCCAAACGAAAdTdT	62-80
4049	4050	AD-59560	UCAUCUUCACCACCUCUCUdTdT	AGAGAGGUGGUGAAGAUGAdTdT	1749-1767
4051	4052	AD-59489	UGCCCAGUUCUUCCCGCUGdTdT	CAGCGGGAAGAACUGGGCAdTdT	132-150
4053	4054	AD-59540	AAAAAUGGACAUCAUUUCUdTdT	AGAAAUGAUGUCCAUUUUUdTdT	1639-1657
4055	4056	AD-59378	CUUGAGCUUCAGGAGGAUGdTdT	CAUCCUCCUGAAGCUCAAGdTdT	719-737
4057	4058	AD-59403	CCUCUCUGCCACCCAUGCUdTdT	AGCAUGGGUGGCAGAGAGGdTdT	1761-1779
4059	4060	AD-59493	AAAGUCAGGAUCCCUAAGAdTdT	UCUUAGGGAUCCUGACUUUdTdT	242-260
4061	4062	AD-59374	CGACCACGGAGGAAUCCUUdTdT	AAGGAUUCCUCCGUGGUCGdTdT	159-177
4063	4064	AD-59380	UUCCGUCUGGACACCCCUUdTdT	AAGGGGUGUCCAGACGGAAdTdT	609-627
4065	4066	AD-59576	CCACCCAUGCUGCUGGCUGdTdT	CAGCCAGCAGCAUGGGUGGdTdT	1769-1787
4067	4068	AD-59425	UGAGAAAAAGAAUGACCACdTdT	GUGGUCAUUCUUUUUCUCAdTdT	961-979
4069	4070	AD-59509	UAAGAUGAUGCCAGGCUGUdTdT	ACAGCCUGGCAUCAUCUUAdTdT	1309-1327
4071	4072	AD-59488	AGUUAUAUUAAAUUUUAAUdTdT	AUUAAAAUUUAAUAUAACUdTdT	2342-2360
4073	4074	AD-59486	UCUUCCCGCUGUGGGGACAdTdT	UGUCCCCACAGCGGGAAGAdTdT	140-158
4075	4076	AD-59465	UGCCACAAGCCAGGGCACUdTdT	AGUGCCCUGGCUUGUGGCAdTdT	631-649
4077	4078	AD-59484	AGCGCAGUUAUGCCCAGUUdTdT	AACUGGGCAUAACUGCGCUdTdT	122-140
4079	4080	AD-59368	GGACCAGGAGAAAGUCAGGdTdT	CCUGACUUUCUCCUGGUCCdTdT	232-250
4081	4082	AD-59464	UGUCCACUGCCCCAGCCACdTdT	GUGGCUGGGGCAGUGGACAdTdT	1903-1921
4083	4084	AD-59386	AUCGCGGCCUGAGGCUGCUdTdT	AGCAGCCUCAGGCCGCGAUdTdT	22-40
4085	4086	AD-59439	GGGGAUGUGGGGACCAGGAdTdT	UCCUGGUCCCCACAUCCCCdTdT	222-240
4087	4088	AD-59440	CUGGAAAUAAAUUCUUGCUdTdT	AGCAAGAAUUUAUUUCCAGdTdT	2380-2398
4089	4090	AD-59542	UUGAAACUGUCCAUUCAAUdTdT	AUUGAAUGGACAGUUUCAAdTdT	1479-1497
4091	4092	AD-59559	GUGGGGACACGACCACGGAdTdT	UCCGUGGUCGUGUCCCCACdTdT	150-168
4093	4094	AD-59586	CGCAGUGGGGCUUUAUGGGdTdT	CCCAUAAAGCCCCACUGCGdTdT	1579-1597

[1075]

4095	4096	AD-59408	UUGUCUUUAUAUGUGAAUUdTdT	AAUUCACAUAUAAAGACAAdTdT	2322-2340
4097	4098	AD-59568	UCACCCUGGCUAAGAUGAUdTdT	AUCAUCUUAGCCAGGGUGAdTdT	1299-1317
4099	4100	AD-59398	GUAUCUGCUCAGGCCUGAGdTdT	CUCAGGCCUGAGCAGAUACdTdT	2243-2261
4101	4102	AD-59508	AUGAGUGGCUUCUUCUCCAdTdT	UGGAGAAGAAGCCACUCAUdTdT	280-298
4103	4104	AD-59523	GAAGUUGGGGCCAAGCCAGdTdT	CUGGCUUGGCCCCAACUUCdTdT	449-467
4105	4106	AD-59410	UCAGGGACUCGGGACCCUGdTdT	CAGGGUCCCGAGUCCCUGAdTdT	181-199
4107	4108	AD-59541	UCCUACGGAUUGCCCCCACdTdT	GUGGGGGCAAUCCGUAGGAdTdT	2043-2061
4109	4110	AD-59524	UUACUCUGAUUCUGGGAACdTdT	GUUCCCAGAAUCAGAGUAAdTdT	1333-1351
4111	4112	AD-59501	AUCCCUAAGAGUCUUCCCUdTdT	AGGGAAGACUCUUAGGGAUdTdT	251-269
4113	4114	AD-59383	UGCCAAAGUACAUCUUCCGdTdT	CGGAAGAUGUACUUUGGCAdTdT	1389-1407
4115	4116	AD-59577	UCCUCGGGUUUAGGGGAUGdTdT	CAUCCCCUAAACCCGAGGAdTdT	210-228
4117	4118	AD-59447	UGCUGAAACCUCAGCAGGCdTdT	GCCUGCUGAGGUUUCAGCAdTdT	769-787
4119	4120	AD-59555	CCACCCACGGGUGUGUGGGdTdT	CCCACACACCCGUGGGUGGdTdT	1111-1129
4121	4122	AD-59405	UGGUGCAGUAAUGACUACCdTdT	GGUAGUCAUUACUGCACCAdTdT	1079-1097
4123	4124	AD-59371	UUCUCCACCUAGAUUCUUUdTdT	AAAGAAUCUAGGUGGAGAAdTdT	292-310
4125	4126	AD-59443	UAAGGCGCCGGCGAUCGCGdTdT	CGCGAUCGCCGGCGCCUUAdTdT	9-27
4127	4128	AD-59401	UGGAACUAGUAAAUUCCAUdTdT	AUGGAAUUUACUAGUUCCAdTdT	1189-1207
4129	4130	AD-59494	GGACCCUGCUGGACCCCUUdTdT	AAGGGGUCCAGCAGGGUCCdTdT	192-210
4131	4132	AD-59504	UCAAUUAUUUCACUUAACCdTdT	GGUUAAGUGAAAUAAUUGAdTdT	2269-2287
4133	4134	AD-59369	CCCGGACAAGGGCAACGAGdTdT	CUCGUUGCCCUUGUCCGGGdTdT	41-59
4135	4136	AD-59571	UUUUAAAACUGUGAACCGGdTdT	CCGGUUCACAGUUUUAAAAdTdT	991-1009
4137	4138	AD-59527	GUGCUUCGCCGCCAGCACCdTdT	GGUGCUGGCGGCGAAGCACdTdT	1832-1850
4139	4140	AD-59466	UGGACCCCUUCCUCGGGUUdTdT	AACCCGAGGAAGGGGUCCAdTdT	201-219
4141	4142	AD-59526	CUGUAUAUUAAGGCGCCGGdTdT	CCGGCGCCUUAAUAUACAGdTdT	1-19
4143	4144	AD-59543	UUGCCCCCACCCCUCACCAdTdT	UGGUGAGGGGUGGGGGCAAdTdT	2052-2070
4145	4146	AD-59564	AUGGGGCGGUGUGCCCACUdTdT	AGUGGGCACACCGCCCCAUdTdT	1500-1518
4147	4148	AD-59583	CUAUAGUAAAAACAUAGUCdTdT	GACUAUGUUUUUACUAUAGdTdT	2361-2379

[1076]

[1077] ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서 siRNA의 시험관내 활성을 트랜스펙션 시약으로서 Lipofectamine2000을 이용하여 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서 단일 용량 스크린으로 시험하였다. 단일 용량 실험을 10 nM 듀플렉스 농도로

수행하고, 분지된 DNA(bDNA) 검정에 의해 분석하였다. 결과는 표 19에 제시되고, 잔여 mRNA 퍼센트로 표현된다.

[1078] **[표 19] bDNA 검정에 의해 평가된 바와 같은 ALAS1 mRNA의 억제**

듀플렉스	잔여 mRNA의 %	SD
AD-59453	11.2	1.5
AD-59395	12.7	1.1
AD-59477	14.5	2.0
AD-59492	14.8	2.1
AD-59361	15.1	4.9
AD-59462	15.4	2.6
AD-59433	15.8	2.7
AD-59424	16.0	1.7
AD-59414	16.1	1.3
AD-59539	16.2	2.6

[1079]

AD-59400	16.2	1.8
AD-59551	16.3	2.3
AD-59482	16.6	2.1
AD-59448	16.6	3.7
AD-59392	16.9	3.5
AD-59469	16.9	2.2
AD-59431	17.0	2.0
AD-59423	17.1	3.8
AD-59517	17.2	1.5
AD-59578	17.3	3.1
AD-59495	17.7	3.7
AD-59432	17.7	2.8
AD-59382	17.9	3.2
AD-59472	18.6	3.5
AD-59459	18.7	3.8
AD-59413	18.8	2.4
AD-59478	18.9	3.0
AD-59376	18.9	3.2
AD-59556	18.9	2.4
AD-59399	19.0	4.1
AD-59474	19.4	1.6
AD-53542	19.4	1.7
AD-59480	19.6	1.6
AD-59549	19.7	2.1
AD-59515	19.8	4.4
AD-59427	19.9	3.2
AD-59390	19.9	3.4
AD-59511	19.9	2.2
AD-59532	20.0	2.4
AD-59562	20.2	2.6
AD-59513	20.3	3.9
AD-59362	20.6	2.5
AD-53541	20.6	2.2
AD-59490	20.7	2.3
AD-59422	20.8	4.5
AD-59467	21.2	2.3
AD-59579	21.2	3.3
AD-59426	21.7	2.3
AD-59363	21.7	2.7
AD-59436	21.7	2.7
AD-53536	21.9	1.5
AD-59491	21.9	2.6

[1080]

AD-59500	22.2	2.8
AD-59394	22.3	10.1
AD-59441	22.3	2.6
AD-59365	22.4	4.2
AD-59411	22.5	2.9
AD-59544	22.5	2.1
AD-59428	22.7	4.7
AD-59471	22.9	5.0
AD-59518	22.9	2.3
AD-53547	22.9	1.5
AD-59573	23.0	4.2
AD-59473	23.2	1.8
AD-59412	23.4	2.5
AD-59522	23.4	3.3
AD-59502	23.6	2.7
AD-59499	23.6	1.6
AD-59520	23.8	3.8
AD-59581	23.9	6.0
AD-59461	24.3	4.2
AD-59370	24.3	5.6
AD-53540	24.4	2.1
AD-59574	24.5	2.0
AD-59375	24.6	2.3
AD-59387	24.8	7.2
AD-59397	24.9	9.6
AD-59396	25.0	10.2
AD-59393	25.3	11.6
AD-59483	25.4	3.8
AD-59430	25.5	1.8
AD-59463	25.6	4.8
AD-53534	25.9	3.1
AD-59514	26.2	5.7
AD-59575	26.2	3.2
AD-59364	26.2	4.5
AD-59402	26.3	3.1
AD-59479	26.3	2.5
AD-59481	26.4	2.2
AD-59530	26.4	4.4
AD-59582	26.6	3.9
AD-59506	27.0	4.1
AD-59567	27.3	1.1
AD-59485	27.7	4.7

[1081]

[1082]

AD-59525	28.3	3.1
AD-59566	28.5	0.6
AD-59580	28.7	7.1
AD-59512	29.5	2.5
AD-59475	29.6	4.2
AD-59438	29.6	3.3
AD-59442	29.9	2.8
AD-59516	30.4	3.8
AD-59429	30.8	4.3
AD-59510	31.3	1.9
AD-59457	31.4	1.2
AD-59434	31.6	3.5
AD-59454	32.0	1.9
AD-59468	32.2	3.2
AD-59565	32.4	1.5
AD-59416	32.7	1.7
AD-59420	33.2	3.1
AD-59552	33.2	2.2
AD-59558	33.8	3.8
AD-59404	34.0	5.4
AD-59455	34.8	1.3
AD-59496	34.9	5.2
AD-59446	35.5	1.7
AD-59435	35.9	1.2
AD-59419	36.0	1.4
AD-59533	36.7	3.7
AD-59366	36.7	6.0
AD-59521	36.9	4.3
AD-59563	36.9	4.1
AD-59534	36.9	3.3
AD-59407	37.1	4.7
AD-59445	37.2	3.2
AD-59546	37.9	4.9
AD-59456	38.3	4.0
AD-59503	38.8	5.0
AD-59536	39.8	4.2
AD-59385	39.9	13.7
AD-59367	40.0	3.6
AD-59458	40.0	3.4
AD-59381	40.3	9.9
AD-59538	40.8	4.9
AD-59421	40.9	6.4

AD-59388	41.0	9.1
AD-59444	41.1	2.7
AD-59528	41.9	3.3
AD-59498	42.2	3.3
AD-59497	42.4	4.9
AD-59384	42.7	17.6
AD-59452	42.7	3.1
AD-59379	43.6	2.6
AD-59529	43.8	4.8
AD-59389	44.1	6.4
AD-59585	44.3	3.2
AD-59570	45.1	4.0
AD-59415	46.6	2.3
AD-59505	47.5	6.2
AD-59557	48.1	4.4
AD-59548	49.9	4.0
AD-59487	50.7	3.2
AD-59550	50.8	5.8
AD-59572	51.1	4.0
AD-59554	51.3	6.0
AD-59437	52.2	4.8
AD-59584	54.9	2.7
AD-59373	55.3	20.1
AD-59545	55.4	3.4
AD-59547	55.9	4.7
AD-59470	56.0	2.7
AD-59417	56.4	7.7
AD-59535	57.6	5.1
AD-59507	58.8	4.7
AD-59519	59.1	5.6
AD-59391	60.1	12.5
AD-59537	60.6	9.1
AD-59450	60.7	7.2
AD-59449	61.6	6.8
AD-59418	61.8	8.4
AD-59561	62.2	7.2
AD-59460	62.8	4.7
AD-59409	64.4	9.0
AD-59476	65.2	5.6
AD-59406	65.6	3.5
AD-59569	66.7	7.6
AD-59451	66.9	2.9

[1083]

AD-59553	67.2	8.8
AD-59372	67.3	25.6
AD-59377	68.7	5.1
AD-59531	68.7	9.0
AD-59560	68.7	12.7
AD-59489	69.6	8.9
AD-59540	70.1	10.1
AD-59378	70.6	14.1
AD-59403	71.4	3.3
AD-59493	72.3	3.5
AD-59374	75.9	5.1
AD-59380	76.4	11.1
AD-59576	77.5	16.2
AD-59425	77.9	10.6
AD-59509	78.0	3.2
AD-59488	78.6	7.1
AD-59486	79.4	5.0
AD-59465	79.5	5.1
AD-59484	79.8	3.2
AD-59368	80.0	11.9
AD-59464	80.2	9.3
AD-59386	80.6	33.2
AD-59439	80.9	4.0
AD-59440	82.2	1.9
AD-59542	83.3	10.6
AD-59559	83.7	9.1
AD-59586	83.8	11.5
AD-59408	86.3	2.8
AD-59568	86.8	4.2
AD-59398	87.4	24.9
AD-59508	87.5	2.5
AD-59523	87.6	11.8
AD-59410	88.8	8.3
AD-59541	88.9	10.8
AD-59524	89.5	12.1
AD-59501	89.9	5.1
AD-59383	90.8	27.4
AD-59577	91.1	2.3
AD-59447	91.3	12.9
AD-59555	91.7	3.4
AD-59405	92.5	5.7
AD-59371	93.5	31.7

[1084]

AD-59443	93.8	9.0
AD-59401	94.5	7.1
AD-59494	95.1	9.1
AD-59504	96.8	11.7
AD-59369	96.8	4.8
AD-59571	97.4	7.0
AD-59527	98.6	7.8
AD-59466	99.7	14.0
AD-59526	102.9	4.6
AD-59543	103.7	3.0
AD-59564	103.7	12.1
AD-59583	112.4	13.2

[1085]

[1086] 시험된 232개의 듀플렉스는 본 단일 용량 검정에서 다양한 정도로 ALAS1 mRNA를 억제하였다. 본 검정에 따르면, 듀플렉스 중 적어도 4개(AD-59453, AD-59395, AD-59477, 및 AD-59492)는 ALAS1 mRNA를 85% 이상 억제하였고, 듀플렉스 중 39개는 ALAS1 mRNA를 80% 이상 억제하였고, 듀플렉스 중 101개는 ALAS1 mRNA를 70% 이상 억제하였고, 듀플렉스 중 152개는 ALAS1 mRNA를 50% 이상 억제하였다. 대조적으로, 일부 듀플렉스는 본 검정에서 인지 가능한 억제를 나타내지 않았다.

[1087] **실시예 13: ALAS1 siRNA를 이용한 포르피린 전구체 ALA 및 PBG의 용량 반응 억제**

[1088] ALAS1 siRNA의 용량 반응 효과를 AIP의 마우스 모델에서 연구하였다(실시예 5 참조). 이러한 모델은 3일 내지 4일 동안 하루에 1회 페노바르비탈의 주사에 의한 유도 후 약 30%의 잔여 PBGD 활성, 기초 ALA 및 PBG 수준에서의 약 2배의 증가, ALA 및 PBG 수준에서의 약 30배 내지 100배 증가를 나타낸다. 더 나이든 동물은 축삭 변성

및 운동 기능 부전을 갖는다.

[1089] 본 실시예에서 사용된 ALAS1 siRNA는 AF11 제형 내의 AD-53558 듀플렉스였다. 1일에, i.v. 주사에 의해 1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.1 mg/kg, 또는 0.05 mg/kg의 ALAS1 siRNA 또는 LUC AD-1955 대조군을 마우스에 투여하였다. 3회의 페노바르비탈 주사를 제공(2일, 3일 및 4일에 하루 당 1회 주사)하여 간 ALAS1 및 포르피린 전구체, ALA 및 PBG를 유도하였다. 혈장 및 밤새의 소변 검체를 5일에 수거하고, 대사물 수준을 LC-MS에 의해 측정하였다. ALA 및 PBG의 기준선 수준을 1일에서의 첫 번째 처리 전에 측정하였다. 결과가 도 16에 제시되어 있다. ALAS1 siRNA는 용량 의존 방식으로 ALA 및 PBG 수준을 억제하였다. 혈장 ALA 수준에 대한 억제 효과가 0.05 mg/kg만큼 낮은 ALAS1 siRNA 용량에서 관찰되었고, 혈장 PBG 수준에 대한 억제 효과가 0.1 mg/kg만큼 낮은 siRNA 용량에서 관찰되었다.

[1090] **실시예 14: ALAS1 siRNA를 이용한 포르피린 전구체 ALA 및 PBG의 지속적 억제**

[1091] ALAS1 siRNA의 효과의 지속성을 AIP의 마우스 모델에서 연구하였다(실시예 5 참조). 본 실시예에서 사용된 ALAS1 siRNA는 AF11 제형 내의 AD-53558 듀플렉스였다. 실험 계획 및 본 실험의 결과가 도 17에 제시되어 있다. 1일에, i.v. 주사에 의해 1 mg/kg의 ALAS1 siRNA 또는 LUC AD-1955 대조군을 마우스에 투여하였다. 3회의 페노바르비탈 주사를 0주(2일, 3일, 및 4일에 하루에 1회 주사), 2주(15일, 16일, 및 17일에 하루에 1회 주사), 및 4주(29일, 30일, 및 31일에 하루에 1회 주사)에 제공하여 간 ALAS1 및 포르피린 전구체 ALA 및 PBG를 유도하였다. 혈장 및 밤새의 소변 검체를 5일, 18일, 및 32일에 수거하고, 대사물 수준을 LC-MS에 의해 측정하였다. ALA 및 PBG의 기준선 수준을 1일에서의 첫 번째 처리 전에 측정하였다.

[1092] 도 17에 제시된 바와 같이, ALAS1 siRNA는 혈장 ALA 및 PBG 수준을 감소시키는데 있어서 지속적 효과를 가졌다. ALAS1 siRNA의 투여는 적어도 2주 동안 혈장 ALA 및 PBG 수준을 억제하였다. 이들 결과는 ALAS1 siRNA가 ALA 및 PBG의 상승된 수준을 낮추기 위한 효과적인 처리이며, 따라서, 예를 들어, 만성적으로 상승된 ALA 및 PBG 수준을 낮추고, 재발성 포르피린성 발작을 예방하기 위해 예방에서 사용될 수 있음을 나타낸다.

[1093] **실시예 15: 헤민 처리에 비해 더욱 신속한 작용 발생을 제공하는 ALAS1 siRNA**

[1094] AIP의 마우스 모델에서 ALAS1 siRNA를 이용한 처리의 효과를 헤민 처리의 효과와 비교하였다(실시예 5 참조). 본 실시예에서 사용된 ALAS1 siRNA는 AF11 제형 내의 AD-53558 듀플렉스였다. 실험 계획 및 본 실험의 결과가 도 18에 제시되어 있다. 페노바르비탈(PB) 및 디에틸디티오카르바메이트(DDC)를 1일, 2일, 및 3일에 투여하였다. DDC는 페노바르비탈과 마찬가지로 헴에 대한 요구를 증가시키고, ALA/PBG 대사물의 유도를 연장시키는 것을 돕는 또 다른 p450 유도인자이다.

[1095] 4 mg/kg의 용량의 헤민, 2 mg/kg의 용량의 ALAS1 siRNA, 또는 대조군 처리를 PB 및 DDC의 마지막 투여 8시간 후에 정맥내 투여하였다.

[1096] 도 18에 제시된 바와 같이, 헤민 처리에 비해 ALAS1 siRNA 처리로 처리 효과의 발생이 더 신속하였다. siRNA 처리에 의한 ALA 및 PBG의 신속한 감소는 siRNA가 급성 발작에 대해 효과적인 치료임을 나타내는데, 이는 임상 증상의 신속한 개선이 ALA 및 PBG 수준의 감소를 수반하는 것으로 예상되기 때문이다.

[1097] **실시예 16: ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-58632의 효과**

[1098] AD-58632는 실시예 11에 개시된 21/23머이다. AD-58632는 인간 전사물 NM_000688.4를 표적으로 하며, 또한 마우스, 래트, 및 시노몰구스 원숭이 mRNA 전사물과 교차 반응성이다. AD-58632는 약 45개의 화합물의 스크린으로부터 확인된 유일한 교차 반응성 21/23머였다. 상기 듀플렉스를 이용한 추가 실험은 본 실시예에 기재되어 있다.

[1099] ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서의 AD-58632의 용량 의존성 효과

[1100] GAPDH mRNA에 비한 ALAS1 mRNA 억제에서의 AD-58632의 용량 반응 효과를 래트에서 연구하였다. 30 mg/kg, 10 mg/kg, 및 3 mg/kg의 용량을 시험하였다. ALAS1 mRNA의 수준을 마지막 용량 후 72시간에서 간에서 측정하였다. PBS 대조군에 비해 AD-58632는 용량 의존성 방식으로 ALAS1 mRNA를 억제하였다(도 19 참조). AD-58632는 약 10 mg/kg의 단일 용량 ED50을 가졌다.

[1101] 래트 AIP 모델에서의 AD-58632의 효과

[1102] AD-58632 ALAS1 GalNAc 컨쥬게이트 siRNA의 용량 반응 효과를 래트 AIP 모델에서 추가로 연구하였다. 이러한 모델에서, 페노바르비톨로 헴 디메인드(demaind)를 유도하기 전에 간에서 PBGD의 수준을 특별히 넉다운시키기 위

해 LNP 중 siRNA를 이용하였다. 래트 AIP 모델은 3일 동안 매일의 페노바르비탈 주사에 의한 유도시 간에서 일시적 PBGD siRNA 넉다운을 나타내고, 약 15%의 잔여 PBGD mRNA를 갖고, ALA 및 PBG 수준에서의 약 10배 내지 50배의 증가를 나타낸다.

[1103] 실험 계획은 도 20에 도시되어 있다. 4개 그룹의 래트를 연구하였다. 한 그룹은 표시된 시점에 페노바르비탈(PB)만으로 처리하였다. 두 번째 그룹은 페노바르비탈 및 포르포빌리노겐 데아미나제(PBGD) siRNA로 처리하였다. 세 번째 그룹에 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 30 mg/kg 용량의 ALAS1 siRNA를 투여하였다. 네 번째 그룹에 페노바르비탈, PBGD siRNA, 및 10 mg/kg 용량의 ALAS1 siRNA를 투여하였다. 도 20에 제시된 바와 같이, PBGD siRNA를 1일에 정맥내 투여하였다. ALAS1 GalNAc siRNA를 4일에 투여하였다. 페노바르비탈 주사를 4일, 5일, 6일 및 7일에 제공하였다. 7일로부터 시작하여 8일에서의 종료까지 24시간의 기간 동안 소변을 수거하였다. 간 PBGD mRNA, GAPDH mRNA, 및 ALAS-1 mRNA의 수준을 bDNA 검정을 이용하여 8일에 평가하였다. 소변에서의 PBG 및 ALA 수준을 LC-MS를 이용하여 결정하였다.

[1104] mRNA 결과는 도 21에 제시되어 있다. PBGD siRNA는 PBGD mRNA 수준을 감소시켰으나, ALAS1 mRNA 수준은 감소시키지 않았다. ALAS1 siRNA는 용량 의존 방식으로 ALAS1 mRNA 수준을 감소시켰다(도 21 참조). ALA 및 PBG 결과는 도 22에 제시되어 있다. ALAS1 siRNA는 용량 의존 방식으로 ALA 및 PBG 수준을 감소시켰다(도 22 참조).

[1105] **실시예 17: AD-58632를 이용한 분할 투여**

[1106] ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-58632의 효능을 2개의 별개의 분할 투여 패러다임으로 연구하였다. 이들 연구 각각을 위해, 암컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트를 이용하였다. 래트를 SCLR(12시간의 조명 켬 및 12시간의 조명 끔의 광 주기실)에 사육시키고, 마지막 주사 72시간 후에 희생시켰다. 간에서의 ALAS1 및 GAPDH mRNA 수준을 분지된 DNA(bDNA) 검정을 이용하여 측정하였다.

[1107] 5회의 매일 용량 대 1회의 볼루스 용량 패러다임

[1108] 첫 번째 패러다임에서, 래트 그룹에 5회 용량의 siRNA(각각의 날에 1회 용량) 또는 5회의 개별적 용량의 합계와 동일한 전체 농도를 갖는 단일 볼루스 용량을 제공하였다. 상세하게는, 래트를 다음과 같은 처리 조건 중 하나에 할당하였다: (1) 5일 동안 하루에 1회로 6 mg/kg siRNA의 피하 주사, (2) 5일 동안 하루에 1회로 2 mg/kg siRNA의 피하 주사, (3) 5일 동안 하루에 1회로 1 mg/kg siRNA의 피하 주사, (4) 30 mg/kg siRNA의 단일 볼루스 용량의 피하 주사, (5) 10 mg/kg siRNA의 단일 볼루스 용량의 피하 주사, (6) 5 mg/kg siRNA의 단일 볼루스 용량의 피하 주사, 또는 (7) PBS 대조군 처리.

[1109] 결과는 도 23에 제시되어 있다. 이러한 패러다임에서, 단일 볼루스 용량의 siRNA는 5일의 과정에 걸쳐 동일 농도의 siRNA의 반복된 투여보다 더 큰 ALAS1 mRNA의 억제를 제공하였다. 이는 연구된 모든 용량에 대해 마찬가지였다.

[1110] 4주 동안 주 당 1회 투여

[1111] 두 번째 패러다임에서, 래트에 4주 동안 주 당 1회로 3개의 용량 중 하나(10 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 2.5 mg/kg)의 siRNA의 피하 주사를 제공하였다. 대조군 그룹에 PBS 주사를 투여하였다.

[1112] 결과는 도 24에 제시되어 있다. 단일 투여와 비교하여, 10 mg/kg의 4회의 매주 용량을 제공하는 것은 달성되는 최대 넉다운을 개선시켰다(ED50은 단일 용량에서 10 mg/kg이다). 대조적으로, 주 당 5 및 2.5 mg/kg의 다수의 투여는 상기 패러다임에서 침묵을 개선시키지 않았다.

[1113] **실시예 18: 더 짧은 센스 및 안티센스 가닥을 이용한 ALAS1 siRNA의 확인 및 시험**

[1114] 19-19머로의 siRNA 듀플렉스의 단축 효과를 조사하기 위해 추가 실험을 수행하였다. 인간(h)(NM_000688.4), 레서스 원숭이(rh)(XM_001090440.2), 마우스(m)(NM_020559.2), 및 래트(r)(NM_024484.2) ALAS1 mRNA 전사물에 결합하는 5개 이상의 새로운 교차반응성 19-19머 듀플렉스를 확인하였다. 이들 듀플렉스 중 어느 것도 21/23머 AD-58632만큼 우수한 결과를 나타내지 않았다(도 25 참조).

[1115] 최적의 2개의 19-19머(AD-59115 및 AD-59125)에 대한 길이 및 오버행 변형의 효과를 연구하였다(도 26 및 27). 변형된 서열은 표 21에 제시되어 있다.

[1116] [표 21] 최적의 2개의 19-19머의 길이/오버행 평가를 위한 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	교차 반응성	오버행	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')
4172	4173	877-895	h/rh/m/r	19/19	AD-59115	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu
4174	4175	875-895	h/rh/m/r	19/21	AD-60090	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfususc
4176	4177	877-895	NC OH*	19/21	AD-60091	AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfusasa
4178	4179	873-895	h/rh/m/r	21/23	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4180	4181	875-895	NC OH*	21/23	AD-60092	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsasa
4182	4183	875-893	h/rh/m/r	19/19	AD-59129	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc
4184	4185	873-893	h/rh/m/r	19/21	AD-60093	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsusg
4186	4187	875-893	NC OH*	19/21	AD-60094	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsasa
4188	4189	871-893	h/rh	21/23	AD-60095	CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
4190	4191	871-893	m/r	21/23	AD-60096	CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsc

*비-상보적 오버행

[1117]

[1118] 오버행은 효능을 개선시켰다. 이들은 또한 추가의 구조 활성 관계(SAR) 연구를 위한 추가의 유도체 서열(AD-60095를 기초로 한 AD-60489)(설치류에 대해 위치 23에서 1개의 미스매치)을 제공하였다.

[1119] 실시예 19: ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60489 및 AD-58632의 효과

[1120] 추가의 GalNAc 컨쥬게이트 ALAS1 siRNA 듀플렉스 AD-60489의 효과를 연구하였고, AD-58632의 효과와 비교하였다. 이들 듀플렉스의 서열은 표 22A에 제시되어 있다. AD-60489는 안티센스 서열의 3' 말단에서 설치류 ALAS1 mRNA에 대해 단일한 미스매치를 갖는다. 따라서, AD-58632는 인간, 시노몰구스 원숭이, 마우스, 및 래트 서열과 완전히 상보적인 반면, AD-60489는 단지 인간 및 시노몰구스 원숭이 서열과 완전히 상보적이다.

[1121] [표 22A] ALAS1 siRNA 듀플렉스 AD-58632 및 AD-60489의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4149	4150	873-895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4151	4152	871-893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu

[1122]

[1123] ALAS1 mRNA의 억제는 도 28에 제시되어 있다. AD-58632와 비교하여, AD-60489는 3 mg/kg 및 10 mg/kg에서 더욱

효과적인 억제를 제공하였고, ED50에서 약 2배의 개선을 나타내었다. AD-60489의 단일 용량 ED50은 약 5 mg/kg 이었다.

[1124] **실시예 20: 비-인간 영장류 연구에서의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60489 및 AD-58632의 효과**

[1125] 간 mRNA 억제에서의 AD-58632 및 AD-60489의 효과를 비-인간 영장류에서 연구하였다. 실험 계획은 도 29에 제시되어 있다. siRNA의 용량(5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1.25 mg/kg) 또는 2 ㎖/kg의 부피의 PBS 대조군을 5일 동안 매일 피하 투여한 후, 3주 동안 2일마다 피하 투여하였다. ALAS1 mRNA 침묵을 15일에 수행된 간 생검으로부터 획득된 간 조직에서 평가하였다. 혈청 채취 후 및 용량 10의 투여 전에 생검을 수행하였다(도 29 참조). 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 방법(실시예 21 참조)을 위한 혈청 샘플을 -10일, -3일, 7일, 15일, 23일, 31일, 및 43일에 수거하였다. 혈청을 -3일, 6일, 30일, 및 43일에 임상 화학 패널을 위해 수거하였다. 임상 화학 패널은 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT), 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST), 및 알칼리성 포스파타제(ALP)의 수준의 평가를 포함하였다.

[1126] AD-58632 및 AD-60489는 용량 의존 방식으로 간에서 ALAS1 mRNA를 억제하였다(도 30 참조). AD-60489는 AD-58632보다 더 큰 효능을 나타내었다. 예를 들어, 연구된 가장 낮은 용량(1.25 mg/kg)에서, AD-60489는 상대 ALAS1 메세지를 대조군 수준의 약 42%까지 억제한 반면, AD-58632는 상기 용량에서 거의 억제를 나타내지 않았다. 2.5 mg/kg에서, AD-60489는 상대 ALAS1 메세지를 대조군 수준의 약 26%까지 억제한 반면, AD-58632는 상대 ALAS1 메세지를 대조군 수준의 약 64%까지 억제하였다. 5 mg/kg에서, AD-60489는 상대 ALAS1 메세지를 대조군 수준의 약 21%까지 억제하였고, AD-58632는 상대 ALAS1 메세지를 대조군 수준의 약 55%까지 억제하였다.

[1127] 임상 화학 결과는 ALAS1 siRNA를 이용한 ALAS1의 지속된 넉다운이 안전하고, 잘 용인된 것을 나타내었다. ALT, AST, 또는 ALP에서의 상승이 관찰되지 않았다.

[1128] **실시예 21: cERD 검정을 이용하여 평가시 비-인간 영장류 연구에서의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60489 및 AD-58632의 효과**

[1129] ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60489 및 AD-58632의 효과를 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 방법을 이용하여 비-인간 영장류에서 평가하였다. 상기 방법은, 예를 들어, 문헌[Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue-specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, February 7-12, 2012)] 및 문헌[Sehgal, A. et al. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1-7, published online December 19, 2013]에 기재되어 있다. 도 29에 제시된 바와 같이, 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 방법을 위한 혈청 샘플을 -10일, -3일, 7일, 15일, 23일, 31일, 및 43일에 수거하였다.

[1130] cERD 검정을 위해, 혈청 샘플을 얼음 상에서 해동시켰다. 375 내지 400 ㎕의 8 M LiCl을 초원심분리(UC) 튜브 중 3 내지 3.5 ㎖의 혈청에 첨가하고, 적어도 1시간 동안 4℃의 온도에서 인큐베이션하였다. 회전 동안 튜브의 벽이 찌그러지는 것을 방지하기 위해 튜브의 상부에 약 1 cm의 건구역(dry space)을 남기면서 PBS를 각각의 UC 튜브의 상부에 첨가하였다. 얼음 상에서의 인큐베이션으로부터 임의의 응결을 제거하기 위해 튜브를 건조시켰다. 샘플을 후드 하에서 MC 55 로터에 로딩하고, 샘플을 100분 내지 120분 동안 150,000 내지 200,000 g에서 회전시켰다. 상층액을 펠렛으로부터 폐기하였다. 1 ㎖의 트리졸(Trizol)을 UC 튜브 중 펠렛에 첨가하고, 튜브를 볼텍싱시키고, 내용물을 1.5 ㎖ 미세원심분리 튜브로 옮겼다. 각각의 튜브에, 200 ㎕의 클로로포름을 첨가하고, 튜브를 수회 뒤집어서 혼합하였다. 하나의 샘플을 한번에 제조하였다. 샘플을 4℃에서 10분 내지 20분 동안 13,000 RPM에서 회전시켰다. 상부의 수성상을 새로운 1.5 ㎖ 튜브로 옮겼다(약 500 ㎕ 부피). 동일 부피의 100% 이소프로판올, 1 ㎕의 선형 아크릴아민드(acrylamind)(4°), 및 1/10th 부피의 pH 5.5 이하의 3 M NaoAc (통상적으로 500 ㎕의 이소프로판올 및 50 ㎕의 NaoAc)를 각각의 샘플에 첨가하였다. 샘플을 4℃에서 10분 동안 13,000 RPM에서 회전시켰다. 상층액을 비축시켰다. 펠렛을 빙냉 70% EtOH으로 2회 세척(각각 500 ㎕ 세척)하고, 각각의 세척 후 4℃에서 약 5분 동안 13,000 RPM에서 회전시켰다. 펠렛을 약 5분 동안 공기 건조시킨 후, 20 ㎕ NF H2O에 재현탁시켰다. 10 ㎕를 cDNA 반응에 사용하였다. 재현탁된 RNA를 -80℃에서 저장하였다.

[1131] 결과

[1132] cERD 검정을 이용하여 평가시 혈청 mRNA 넉다운은 간 생검으로부터 획득된 결과와 서로 관련되었다. 도 31을 참조한다. 이는 놀라운 결과인데, 이는 ALAS1가 혈청 단백질이 아니기 때문이다. 본원에 제공된 cERD 검정은 순환 ALAS1 mRNA의 모니터링을 가능케 한다. 이는, 예를 들어, 기술적으로 어렵고 고비용인 연속 간 생검을 수행함이

없이 시간 경과에 따라 ALAS1 mRNA의 수준이 측정될 수 있다는 점에서 장점을 갖는다.

[1133] mRNA 넉다운의 동역학을 cERD 검정 결과를 이용하여 결정하였다. 도 32를 참조한다. AD-60489는 단지 1.25 mg/kg의 용량에서도 50% 초과의 넉다운을 달성하였다.

[1134] **실시예 22: ALAS1 siRNA의 안전성 연구**

[1135] 하기 안전성 연구는 ALAS1의 지속된 넉다운이 안전하고 잘 용인되는 것을 나타낸다.

[1136] *비-인간 영장류 연구*

[1137] 상기 기재된 바와 같이(실시예 20 참조), 비-인간 영장류 연구에서, AD-60489 및 AD-58632의 투여 후에 ALT, AST, 또는 ALP 상승이 관찰되지 않았다.

[1138] *래트 연구*

[1139] 래트에서, AD-58632를 이용하여 4주 연구를 수행하였다. siRNA를 첫 번째 주에서 10 mg/kg으로 5일 동안 매일 투여한 후, 연구 2주 내지 4주 동안 10 mg/kg으로 격일로 투여하였다. 전체 노출은 140 mg이었다. 유해한 임상적 징후 또는 체중 변화가 관찰되지 않았다. 혈액학 또는 응고 파라미터에서의 시험 항목 관련 변화가 관찰되지 않았다. 또한, 유해한 조직병리학이 관찰되지 않았다. 비장에서 최소의 공포형성 및 신장에서 최소의 피막하 섬유증이 있었다.

[1140] *마우스 연구*

[1141] 마우스에서, ALAS1 넉다운 후에 P450 mRNA를 평가하였다. ALAS1 LNP 제형의 투여 48시간 후에 Cyp2b10에서 약간의 용량 의존 증가가 관찰되었다. 이는 168시간까지 해소되었다.

[1142] **실시예 23: 구조 활성 관계 연구를 이용한 추가의 유효한 ALAS1 siRNA의 확인**

[1143] 예를 들어, AD-58632 및 AD-60489와 같이 이미 확인된 것으로부터 유래된 추가의 유효한 ALAS1 siRNA를 확인하기 위해 본원의 다른 실시예에 기재된 연구를 포함하는 구조 활성 관계(SAR) 연구를 수행하였다. 화학 변형의 효과를 연구하였다. 화학 변형은 1) 2'-O-메틸 대 2'-플루오로 변형, 2) 2'Uf(2'플루오로 변형)에서의 감소, 3) PS(포스포로티오에이트) 첨가, 4) 내부 dTs의 사용, 및/또는 5) 글리콜 핵산(GNA)을 포함한다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 변형은, 예를 들어, 1) 더 나은 풀림 또는 향상된 RISC 로딩, 또는 2) 더 나은 촉매 표적 연동을 통해 효능을 향상시킬 수 있다. 변형은 또한 안정성을 향상시킬 수 있어 다수의 용량이 투여되는 경우 화합물이 축적되고 더 낫게 수행할 수 있게 한다.

[1144] 다른 듀플렉스(예를 들어, AD-58632 및/또는 AD-60489)에 비한 개선된 활성이 일부 예에서 관찰된 반면(표 22B 참조), 다른 예에서 유사한 활성(표 23 참조) 또는 감소된 활성(표 24)이 관찰되었다. 이들 예는 단지 150개 초과의 siRNA의 스크리닝을 기초로 한 예로 제공된다. SAR 연구의 추가 예시가 본원에 제공된다.

[1145] [표 22B] 모(Parent)에 비한 개선된 활성

듀플렉스*	IC50	센스 (5'으로부터 3')	안티센스 (5'으로부터 3')
AD-58632.10 (모)	0.017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4192)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4193)
AD-80643.1	0.004	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4194)	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4195)
AD-60489.3 (모)	0.010	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4196)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4197)
AD-60879.1	0.001	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 (SEQ ID NO: 4198)	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4199)

*상기 및 다른 표에서의 듀플렉스 명칭에서 소수점 뒤의 수는 단지 배치 생성 번호를 나타낸다.

[1146]

[1147] [표 23] 모에 비해 유사한 활성이나, 증가된 안정성

듀플렉스	IC50	센스 (5'으로부터 3')	안티센스 (5'으로부터 3')
AD-58632.10 (모)	0.017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4200)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4201)
AD-60839.1	0.014	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4202)	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4203)

[1148]

[1149] [표 24] 모에 비한 감소된 활성

듀플렉스	IC50	센스 (5'으로부터 3')	안티센스 (5'으로부터 3')
AD-58632.10 (모)	0.017	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4204)	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4205)
AD-60886.1	0.801	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4206)	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4207)

[1150]

[1151] 실시예 24: AD-58632의 시험관내 구조 활성 관계 연구

[1152] AD-58632 및 AD-58632의 siRNA 유도체를 생성시키고, 일부 siRNA를 활성에 대해 시험관내에서 스크리닝하였다. 화학 변형에 대한 약어가 표 1에 제공된다.

[1153] 10 nM 및 0.1 nM siRNA에서의 시험관내 활성

[1154] ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서의 siRNA의 시험관내 활성을 트랜스펙션 시약으로서 리포펙타민

2000(Lipofectamine2000)을 이용하여 트랜스펙션된 Hep3B 세포에서 시험하였다. 실험을 표시된 siRNA 농도(예를 들어, 0.1 nM, 10 nM)에서 수행하고, 트랜스펙션 24시간 후에 분지된 DNA(bDNA) 검정에 의해 분석하였다. 결과는 음성 대조군으로 사용된 비-표적화 siRNA인 siRNA AD-1955에 비한 잔여 mRNA 백분율로 표현된다.

[1155] siRNA의 서열 및 시험관내 시험의 결과가 표 25, 표 26, 및 표 27에 제공된다.

[1156] **[표 25] AD-58632 및 AD-58632 유도체 siRNA에 대한 서열 및 시험관내 스크린 결과**

[1157]

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	Avg 10 nM	SD 10 nM	Avg 0.1 nM	SD 0.1 nM
4208	4209	873-895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaGfuUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11.79	2.70	46.65	4.21
4210	4211	873-895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaGfuUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.61	4.49	63.49	10.51
4212	4213	873-895	AD-60411.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	15.04	6.13	62.59	10.05
4214	4215	873-895	AD-60417.1	GfsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13.96	5.47	66.10	8.21
4216	4217	873-895	AD-60423.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	12.59	3.03	41.47	3.77
4218	4219	873-895	AD-60423.2	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13.79	3.38	55.93	7.90
4220	4221	873-895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	14.74	2.76	48.68	6.64
4222	4223	873-895	AD-60440.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	28.31	8.68	77.01	3.99
4224	4225	873-895	AD-60400.1	gsasaagaguGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	39.90	5.67	93.64	8.58
4226	4227	873-895	AD-60406.1	gsasaagagugucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	56.06	2.08	95.83	17.01
4228	4229	873-895	AD-60412.1	GfsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	43.09	2.23	87.52	8.10
4230	4231	873-895	AD-60418.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcuCfuUfcsusg	65.84	7.75	108.07	21.88
4232	4233	873-895	AD-60424.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcucuuUfcsusg	45.51	11.82	84.40	10.69
4234	4235	873-895	AD-60429.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaGfuUfgAfgAfcAfcucuuucsusg	63.96	13.25	81.21	1.96
4236	4237	873-895	AD-60435.1	gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	80.12	10.02	95.33	23.09

[1158]

4238	4239	873-895	AD-60441.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	63.29	17.48	97.07	8.04
4240	4241	873-895	AD-60401.1	gsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	55.27	10.26	109.06	4.23
4242	4243	873-895	AD-60407.1	GfsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	47.39	1.88	98.04	22.58
4244	4245	873-895	AD-60413.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	55.60	11.65	92.88	5.65
4246	4247	873-895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	20.82	15.07	57.82	8.31
4248	4249	873-895	AD-60425.1	GfsasAfaGfAfGfuGfudCucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	35.58	13.30	73.46	10.91
4250	4251	873-895	AD-60430.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucdTcaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	40.54	1.41	81.87	11.23
4252	4253	873-895	AD-60436.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucudCaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	60.12	11.74	81.51	7.41
4254	4255	873-895	AD-60442.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucdAucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	40.82	12.61	83.06	1.05
4256	4257	873-895	AD-60402.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucadTcaucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	62.16	11.24	123.60	6.71
4258	4259	873-895	AD-60408.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaudCaucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	45.39	15.50	86.69	6.12
4260	4261	873-895	AD-60414.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucudTcuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	32.56	3.52	84.21	0.24
4262	4263	873-895	AD-60420.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuudCuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	52.57	10.77	94.45	3.43
4264	4265	873-895	AD-60426.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucucudTL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	52.49	1.91	91.15	14.49
4266	4267	873-895	AD-60431.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	26.66	1.16	73.09	6.83
4268	4269	873-895	AD-60437.1	gsasaaGfaGfuGfudCucadTcuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	32.80	4.58	69.03	3.02
4270	4271	873-895	AD-60443.1	gsasaaGfaGfuGfudCucaucdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	35.10	7.10	69.92	17.93
4272	4273	873 - 895	AD-60403.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCaucdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	25.28	1.68	105.23	23.99
4274	4275	873 - 895	AD-60409.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	30.48	1.88	72.34	3.34
4276	4277	873 - 895	AD-60415.1	gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTudCuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	25.28	7.10	69.53	10.72
4278	4279	873 - 895	AD-60421.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcucuucsusg	59.28	5.83	66.88	0.63

[1159]

4280	4281	873 - 895	AD-60427.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcdTcuuucsusg	34.80	8.13	79.65	11.25
4282	4283	873 - 895	AD-60432.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcudTuucsusg	46.78	6.42	79.19	16.72
4284	4285	873 - 895	AD-60438.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcdTcuucsusg	32.07	9.46	57.87	10.18
4286	4287	873 - 895	AD-60444.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcudTuucsusg	55.55	10.17	89.52	3.91
4288	4289	873 - 895	AD-60404.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfa(Tgn)gAfgAfcAfcucuucsusg	50.06	9.17	93.46	2.56
4290	4291	873 - 895	AD-60410.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuucsusg	44.40	13.93	88.96	6.06
4292	4293	873 - 895	AD-60416.1	gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuc(Tgn)uucsusg	28.56	7.82	76.36	19.47
4294	4295	873 - 895	AD-60422.1	GfsasAfaGfAfGfuGf(Tgn)ucucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	40.37	10.86	84.06	12.08
4296	4297	873 - 895	AD-60428.1	GfsasAfaGfAfGfuGfuc(Tgn)caucucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	56.81	22.64	92.15	0.26
4298	4299	873 - 895	AD-60433.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucuc(Agn)ucucucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	36.78	5.31	67.92	12.55
4300	4301	873 - 895	AD-60439.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucuca(Tgn)cucucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	32.81	6.72	77.93	13.33
4302	4303	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	13.25	3.28	78.08	4.05
4304	4305	873 - 895	AD-60451.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauca(Tgn)cucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	34.74	11.06	88.93	5.19
4306	4307	873 - 895	AD-60457.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucu(Tgn)uL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuucsusg	41.26	6.16	92.15	0.64
4308	4309	873 - 895	AD-60463.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuAfL96	usAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19.58	7.98	69.67	4.64
4310	4311	873 - 895	AD-60469.1	CfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfgsasc	19.35	9.30	72.30	0.50

[1160]

4312	4313	873 - 895	AD-60474.1	CfsusAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuAfgsasc	21.60	4.27	76.35	11.71
4314	4315	873 - 895	AD-60479.1	CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsasc	28.01	4.45	76.55	27.32
4316	4317	873 - 895	AD-60484.1	CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsusg	20.31	3.08	71.99	9.53
4318	4319	873 - 895	AD-60446.1	GfsusUfuGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcAfaAfcsusg	18.65	5.11	73.52	17.87
4320	4321	873 - 895	AD-60452.1	GfsasUfuCfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfgAfaUfcsusg	28.72	1.21	83.09	15.75
4322	4323	873 - 895	AD-60458.1	GfsasAfuCfuGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcAfgAfuUfcsusg	50.15	13.02	114.93	11.58
4324	4325	873 - 895	AD-60464.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	(Agn)AfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	35.71	5.07	103.88	3.01
4326	4327	873 - 895	AD-60470.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfs(Ggn)AfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	17.59	0.78	73.15	11.75
4328	4329	873 - 895	AD-60475.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	22.07	4.57	68.64	25.12
4330	4331	873 - 895	AD-60480.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.54	1.22	66.39	14.34
4332	4333	873 - 895	n/a	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4334	4335	873 - 895	AD-60447.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	31.33	4.75	104.36	7.71
4336	4337	873 - 895	AD-60453.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.42	0.90	76.29	0.41
4338	4339	873 - 895	AD-60459.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg	27.70	10.91	89.20	3.46
4340	4341	873 - 895	AD-60465.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg	28.44	6.84	87.28	5.73
4342	4343	873 - 895	AD-60471.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg	24.03	8.87	85.86	14.62

[1161]

4344	4345	873 - 895	AD-60476.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg	21.48	5.53	88.73	25.48
4346	4347	873 - 895	AD-60481.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfu(Tgn)L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.18	4.19	68.10	6.86
4348	4349	873 - 895	AD-60486.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCf(Tgn)UfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.31	0.31	74.06	8.48
4350	4351	873 - 895	AD-60448.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuU(Cgn)uUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.89	1.35	59.22	6.64
4352	4353	873 - 895	AD-60454.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19.24	5.72	75.90	1.27
4354	4355	873 - 895	AD-60460.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.91	5.84	60.11	6.01
4356	4357	873 - 895	AD-60466.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.99	7.53	56.83	11.59
4358	4359	873 - 895	AD-60472.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	12.35	0.60	64.36	11.74
4360	4361	873 - 895	AD-60477.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.62	1.76	65.96	7.77
4362	4363	873 - 895	AD-60482.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	18.58	6.43	66.67	2.31
4364	4365	873 - 895	AD-60487.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	34.89	15.62	86.39	6.10
4366	4367	873 - 895	AD-60449.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	22.65		80.09	0.75
4368	4369	873 - 895	AD-60455.1	GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	31.05	2.82	104.24	23.01
4370	4371	873 - 895	AD-60461.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfu(Cgn)uUfL96	asAfs(Ggn)AfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	16.30	2.08	85.78	22.00
4372	4373	873 - 895	AD-60467.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96	asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	17.77	8.38	82.16	18.92
4374	4375	873 - 895	AD-60473.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.64	4.25	61.05	7.88

4376	4377	873 - 895	n/a	GfsasAfaGfaGfuGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	26.18	2.83	91.12	16.03
4378	4379	873 - 895	AD-60483.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4380	4381	873 - 895	AD-60488.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	24.74	0.56	87.66	7.90
4382	4383	873 - 895	AD-60450.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg	37.09	2.89	111.90	1.97
4384	4385	873 - 895	AD-60456.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg	41.82	0.60	102.56	11.25
4386	4387	873 - 895	AD-60462.1	GfsasAfaGfaGfuGfUf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg	38.91	3.89	122.47	35.17
4388	4389	873 - 895	AD-60468.1	GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg	28.44	3.05	97.09	2.66
4390	4391	873 - 895	AD-60550.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	20.35	0.63	69.13	22.65
4392	4393	873 - 895	AD-60555.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19.17	8.76	68.86	17.72
4394	4395	873 - 895	AD-60560.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg	25.71	5.66	67.63	27.72
4396	4397	873 - 895	AD-60565.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg	22.78	7.32	74.11	1.85

[1162]

[1163] 상기 표에 제시된 바와 같이, 상기 시험관내 스크린에서, 10 nM 농도에서 가장 큰 ALAS1 mRNA 억제(80% 초과로 억제하여, 20% 미만의 mRNA가 남아 있었음)를 제공한 siRNA는 AD-58632, AD-60472, AD-60423, AD-60445, AD-60423, AD-60417, AD-60466, AD-60473, AD-60434, AD-60448, AD-60460, AD-60411, AD-60481, AD-60486, 및 AD-60453, AD-60480, AD-60405, AD-60477, AD-60461, AD-60470, AD-60467, AD-60482, AD-60446, AD-60555, AD-60454, AD-60469 및 AD-60463을 포함하였다. 또한, 상기 시험관내 스크린에서, 0.1 nM 농도에서 가장 큰 ALAS1 mRNA 억제(30% 초과로 억제하여, 70% 미만의 mRNA가 남아 있었음)를 제공한 siRNA는 AD-60423, AD-58632, AD-60434, AD-60423, AD-60466, AD-60419, AD-60438, AD-60448, AD-60460, AD-60473, AD-60411, AD-60405, AD-60472, AD-60477, AD-60417, AD-60480, AD-60482, AD-60421, AD-60560, AD-60433, AD-60481, AD-60475, AD-60555, AD-60437, AD-60550, AD-60415, AD-60463, 및 AD-60443을 포함하였다.

[1164] 하기 표에 제시된 바와 같이, 추가 siRNA의 시험은 AD-58632, AD-60405, AD-60423, AD-60434, AD-60445, AD-60480, AD-60460, 및 AD-60466의 듀플렉스가 10 nM 농도에서 80% 초과의 억제를 제공하였고, AD-58632, AD-60405, AD-60423, AD-60434, AD-60419, AD-60480, AD-60460, 및 AD-60466의 듀플렉스가 0.1 nM 농도에서 30% 초과의 억제를 제공한 것을 나타내었다.

[1165] [표 26] AD-58632 및 AD-58632 유도체 siRNA에 대한 추가 서열 및 시험관내 스크린 결과

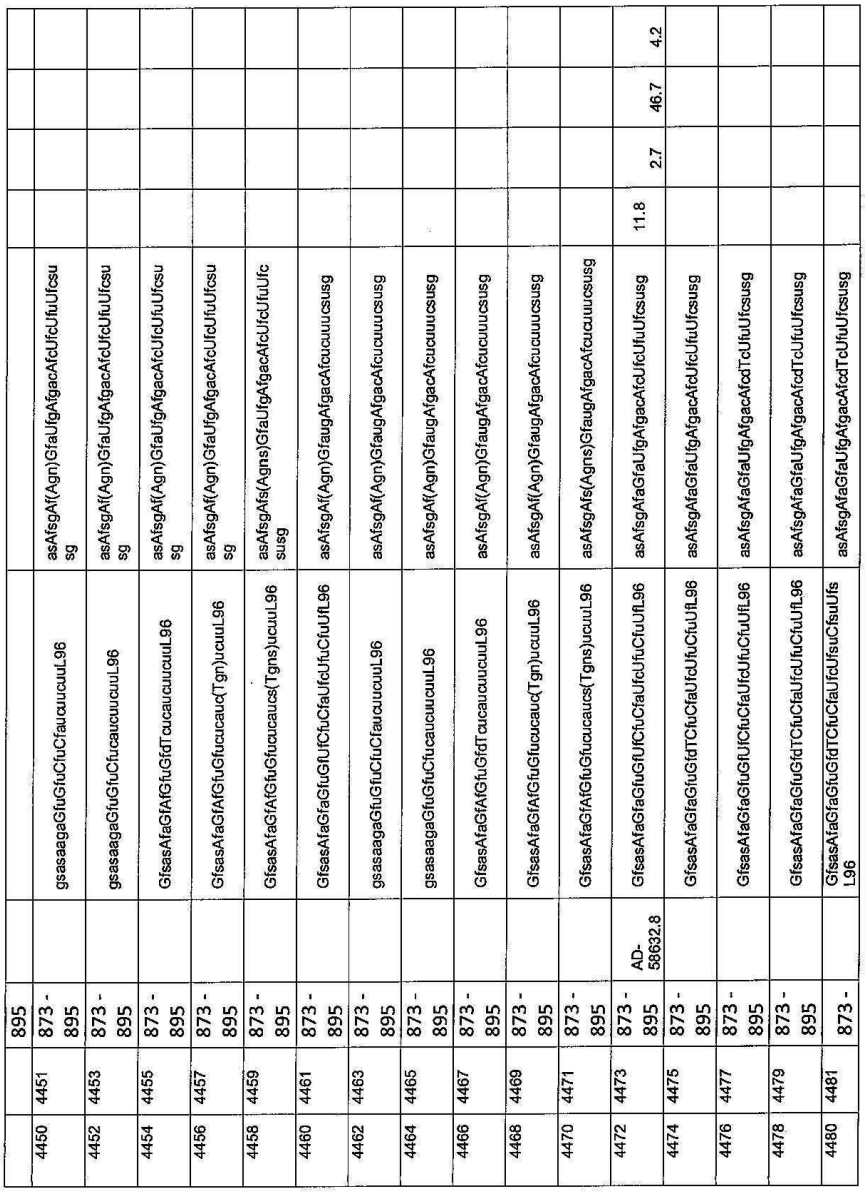
SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_00688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	Avg 10 nM	SD 10 nM	Avg 0.1 nM	SD 0.1 nM
4398	4399	873 - 895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11.8	2.7	46.7	4.2
4400	4401	873 - 895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.6	4.5	63.5	10.5
4402	4403	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4404	4405	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4406	4407	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4408	4409	873 - 895	AD-60423.2	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	13.8	3.4	55.9	7.9
4410	4411	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4412	4413	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4414	4415	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4416	4417	873 -		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				

[1166]

[1167]

		895							
4418	4419	873 - 895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	14.7	2.8	48.7	6.6
4420	4421	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4422	4423	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4424	4425	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4426	4427	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4428	4429	873 - 895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	20.8	15.1	57.8	8.3
4430	4431	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4432	4433	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4434	4435	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4436	4437	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4438	4439	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	13.3	3.3	78.1	4.0
4440	4441	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4442	4443	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4444	4445	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg				
4446	4447	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg				
4448	4449	873 - 895	AD-60480.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.5	1.2	66.4	14.3

[1168]



		895									
4450	4451	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfauauuuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4452	4453	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucauauuuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4454	4455	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucauauuuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4456	4457	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4458	4459	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4460	4461	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4462	4463	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuuucuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4464	4465	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4466	4467	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucauucuuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4468	4469	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4470	4471	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaugAfgacAfcucuuucsusg						
4472	4473	873 - 895	AD-58632.8	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	11.8	2.7	46.7	4.2		
4474	4475	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4476	4477	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg						
4478	4479	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg						
4480	4481	873 -		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg						

[1169]

		895							
4482	4483	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4484	4485	873 - 895	AD-60460.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfq(Tgn)uCfuUf L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.9	5.8	60.1	6.0
4486	4487	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfq(Tgn)uCfuUf L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4488	4489	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfq(Tgn)uCfuUf L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4490	4491	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfq(Tgn)uCfuUf L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4492	4493	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfq(Tgn)suCfsu UfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4494	4495	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfq(Tgn)sucsuU fsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4496	4497	873 - 895	AD-60466.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuU fL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.0	7.5	56.8	11.6
4498	4499	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuU fL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg				
4500	4501	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuU fL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4502	4503	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuU fL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4504	4505	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfs uUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				
4506	4507	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)Ufsucsu UfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg				

[1170] [표 27] AD-58632 유도체 siRNA의 추가 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_ 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4508	4509	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4510	4511	873 - 895	AD-60405.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4512	4513	873 - 895	AD-60887	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4514	4515	873 - 895	AD-60923	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4516	4517	873 - 895	AD-60434.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4518	4519	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4520	4521	873 - 895	AD-60891	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4522	4523	873 - 895	AD-60419.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4524	4525	873 - 895	AD-60924	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4526	4527	873 - 895	AD-60885	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4528	4529	873 - 895	AD-60445.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4530	4531	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4532	4533	873 - 895	AD-60890	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4534	4535	873 - 895	AD-60926	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

[1171]

[1172] 시험관내 활성을 기초로 한 IC50

[1173] 상기 기재된 실험과 유사하게, 추가 용량-반응 실험을 10 nM, 1.66667 nM, 0.277778 nM, 0.046296 nM, 0.007716 nM, 0.001286 nM, 0.000214 nM, 및 3.57E-05 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였고, IC50 값을 계산하였다.

[1174] [표 28] AD-58632 및 AD-58632 유도체 siRNA의 추가 서열 및 IC50

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	IC50
4536	4537	873 - 895	AD-58632.10	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.017
4538	4539	873 - 895	AD-60405.2	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.070
4540	4541	873 - 895	AD-60887.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.120
4542	4543	873 - 895	AD-60819.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.009
4544	4545	873 - 895	AD-60823.1	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.032
4546	4547	873 - 895	AD-60423.3	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	0.020
4548	4549	873 - 895	AD-60889.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.242
4550	4551	873 - 895	AD-60827.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.044
4552	4553	873 - 895	AD-60831.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.077
4554	4555	873 - 895	AD-60434.2	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg	0.028
4556	4557	873 - 895	AD-60891.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.078
4558	4559	873 - 895	AD-60892.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.138
4560	4561	873 - 895	AD-60835.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.015
4562	4563	873 - 895	AD-60839.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.014
4564	4565	873 - 895	AD-60419.2	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.014
4566	4567	873 - 895	AD-60885.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.091

[1175]

4568	4569	873 - 895	AD-60419.3	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.026
4570	4571	873 - 895	AD-60843.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.004
4572	4573	873 - 895	AD-60847.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.012
4574	4575	873 - 895	AD-60445.2	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.077
4576	4577	873 - 895	AD-60890.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	1.201
4578	4579	873 - 895	AD-60445.3	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.302
4580	4581	873 - 895	AD-60820.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg	0.006
4582	4583	873 - 895	AD-60824.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.032
4584	4585	873 - 895	AD-60480.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.066
4586	4587	873 - 895	AD-60893.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.034
4588	4589	873 - 895	AD-60884.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.157
4590	4591	873 - 895	AD-60886.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.801
4592	4593	873 - 895	AD-60888.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.201
4594	4595	873 - 895	AD-60828.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.145
4596	4597	873 - 895	AD-60832.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.036
4598	4599	873 - 895	AD-60836.1	gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.076
4600	4601	873 - 895	AD-60840.1	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.033
4602	4603	873 - 895	AD-60844.1	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.017
4604	4605	873 - 895	AD-60848.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.007
4606	4607	873 - 895	AD-60821.1	GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96	asAfsgAfs(Agns)GfaugAfgacAfcucuuucsusg	0.076
4608	4609	873 - 895	AD-58632.11	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.063
4610	4611	873 - 895	AD-60825.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.031

[1176]

4612	4613	873 - 895	AD-60829.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.033
4614	4615	873 - 895	AD-60833.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.100
4616	4617	873 - 895	AD-60837.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.031
4618	4619	873 - 895	AD-60841.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.010
4620	4621	873 - 895	AD-60460.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.009
4622	4623	873 - 895	AD-60845.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.002
4624	4625	873 - 895	AD-60849.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.005
4626	4627	873 - 895	AD-60822.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.007
4628	4629	873 - 895	AD-60826.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)suCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.009
4630	4631	873 - 895	AD-60830.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)sucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.019
4632	4633	873 - 895	AD-60466.2	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.066
4634	4635	873 - 895	AD-60834.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.024
4636	4637	873 - 895	AD-60838.1	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.013
4638	4639	873 - 895	AD-60842.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.010
4640	4641	873 - 895	AD-60846.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfsuUfsL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.011
4642	4643	873 - 895	AD-60850.1	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsucsuUfsL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg	0.018

[1177]

[1178] 표 28에 제시된 바와 같이, AD-60845, AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819, 및 AD-60460의 듀플렉스는 0.01 nM 미만의 IC50을 가졌다.

[1179] AD-60845, AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819, 및 AD-60460, AD-60841, AD-60842, AD-60846, AD-60847, AD-60838, AD-60419, AD-60839, AD-60835, AD-586320, AD-60844, AD-60850, 및 AD-60830의 듀플렉스는 0.02 nM 미만의 IC50을 가졌다.

[1180] AD-60845, AD-60843, AD-60849, AD-60820, AD-60848, AD-60822, AD-60826, AD-60819, 및 AD-60460, AD-60841, AD-60842, AD-60846, AD-60847, AD-60838, AD-60419, AD-60839, AD-60835, AD-586320, AD-60844, AD-60850, AD-60830, AD-60423, AD-60834, AD-60419, AD-60434, AD-60825, AD-60837, AD-60823, AD-60824, AD-60840, AD-60829, AD-60893, AD-60832, 및 AD-60827의 듀플렉스는 0.05 nM 미만의 IC50을 가졌다.

[1181] **실시예 25: AD-58632의 생체내 구조 활성 관계 연구**

[1182] AD-58632 모 siRNA의 유도체를 생성시키고, 래트에서 생체내 스크리닝하였다. 스크리닝된 siRNA의 서열이 하기 표에 제공되어 있다.

[1183] [표 29] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4644	4645	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4646	4647	873 - 895	AD-60405	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4648	4649	873 - 895	AD-60887	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4650	4651	873 - 895	AD-60923	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4652	4653	873 - 895	AD-60434	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4654	4655	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4656	4657	873 - 895	AD-60419	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4658	4659	873 - 895	AD-60924	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4660	4661	873 - 895	AD-60445	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4662	4663	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4664	4665	873 - 895	AD-60926	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

[1184]

[1185] 5 mg/kg의 siRNA의 단일 용량을 투여하였다. siRNA의 투여 5일 후, 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA의 mRNA 측정을 bDNA 검정을 이용하여 수행하였고, 약물의 조직 수준을 qPCR을 이용하여 결정하였다. 결과가 도 33 및 도 34에 제공되어 있다. 도 33에 제시된 바와 같이, 스크리닝된 적어도 10개의 듀플렉스(AD-60405, AD-60887, AD-60923, AD-60434, AD-60892, AD-60419, AD-60924, AD-60445, AD-60925, 및 AD-60926)가 AD-58632에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다. 또한, 도 34에 제시된 바와 같이, 이들 듀플렉스(AD-60926 제외)는 AD-58632가 달성한 것보다 높은 간 농도를 달성하였다.

[1186] **실시예 26: 래트 AIP 모델에서의 AD-60925 및 AD-60926의 효능**

[1187] AD-60925 및 AD-60926의 치료 효능(이전 실시예에 기재되었음)을 래트 AIP 모델에서 연구하였다. 실험 계획이 도 35의 상부에 제시되어 있다. 래트를 도 35에 표시된 시간에서 PBS 또는 3 mg/kg의 ALAS1-GalNAc siRNA t.i.w., 페노바르비탈(PB), 및 AF11 LNP 제형 중 PBGD siRNA(AF11-PBGD)로 처리하였다. 대조군 래트에는 페노

바르비탈 유도 없이 PBGD siRNA만 투여하였다.

[1188] 결과는 도 35, 도 36 및 도 37에 제시되어 있다. 페노바르비탈을 투여하는 것은 ALAS1 mRNA 발현을 유도하였고, 대조군에 비해 소변에서 PBG 및 ALA의 수준을 증가시켰다. 주 당 3회로 전체 8회 용량의 3 mg/kg의 AD-60925 또는 AD-60926을 이용한 처리는 ALAS1 mRNA(도 35), 소변 PBG(도 36 및 도 37, 상부), 및 소변 ALA(도 36 및 도 37, 하부)를 억제하였다. 페노바르비탈은 ALAS1 mRNA, 소변 PBG, 및 ALA에서 증가를 유도하였다. 처리 효과의 시간 경과가 도 37에 제시되어 있다. 화살표는 PB가 투여된 시점을 나타낸다. siRNA 처리는 ALAS1 mRNA, 소변 PBG, 및 ALA에서 페노바르비탈 유도 증가를 방지하였다.

[1189] AD-60925 및 AD-60926 둘 모두는 AIP의 치료 효능 처리를 나타내었다. AD-60925는 ALAS1 mRNA, 소변 ALA, 및 소변 PBG를 억제하는데 있어서 AD-60926보다 훨씬 더 효과적이었다.

[1190] **실시예 27: AD-58632의 추가의 생체내 구조 활성 관계 연구**

[1191] AD-58632 모 siRNA의 유도체를 생성시키고, 래트에서 생체내에서 스크리닝하였다.

[1192] 생체내 스크린, 파트 I

[1193] 스크리닝된 siRNA의 서열이 하기 표에 제공된다.

[1194] [표 30] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열

SEQ ID NO: (센서)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4666	4667	873 – 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4668	4669	873 - 895	AD-60820	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4670	4671	873 - 895	AD-60824	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4672	4673	873 - 895	AD-61137	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4674	4675	873 - 895	AD-60843	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4676	4677	873 - 895	AD-60847	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4678	4679	873 - 895	AD-61138	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4680	4681	873 - 895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4682	4683	873 - 895	AD-60823	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4684	4685	873 - 895	AD-61139	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4686	4687	873 - 895	AD-61140	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg

[1195]

[1196] 2주 동안 래트에 4회 용량의 2.5 mg/kg의 siRNA를 1주일에 2회(주 당 2회)로 투여하였다. siRNA의 마지막 용량의 투여 72시간 후, 동물을 희생시키고, 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA 수준의 측정을 bDNA 검정을 이용하여 수행하였다.

[1197] 도 38에 제시된 바와 같이, 시험된 적어도 4개의 siRNA(AD-60820, AD-60843, AD-60819, 및 AD-61140)가 AD-58632에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다.

[1198] 생체내 스크린, 파트 II

[1199] 스크리닝된 siRNA의 서열이 하기 표에 제공된다.

[1200] [표 31] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4688	4689	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
4690	4691	873 - 895	AD-61141.2	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4692	4693	873 - 895	AD-61142.2	GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4694	4695	873 - 895	AD-60835	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4696	4697	873 - 895	AD-60839	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4698	4699	873 - 895	AD-61143.2	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
4700	4701	873 - 895	AD-61144.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
4702	4703	873 - 895	AD-61145.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
4704	4705	873 - 895	AD-61146.1	gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

[1201]

[1202] 래트에 단일 용량의 2.5 mg/kg의 siRNA를 투여하였다. siRNA의 투여 72시간 후, 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA의 mRNA 측정을 bDNA 검정을 이용하여 수행하였다.

[1203] 도 39에 제시된 바와 같이, siRNA AD-61141, AD-61142, AD-60835, AD-60839, AD-61143, AD-61144, AD-61145, 및 AD-61146은 AD-58632에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다. 본 실험에서 가장 큰 억제를 제공한 siRNA는 AD-60835였다.

[1204] **실시예 28: AD-60489의 시험관내 구조 활성 관계 연구**

[1205] AD-60489 및 AD-60489의 siRNA 유도체를 생성시키고, 일부 siRNA를 활성에 대해 시험관내에서 스크리닝하였다. ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서 siRNA의 시험관내 활성을 실시예 24에 기재된 바와 같이 시험하였다. siRNA의 서열 및 시험관내 시험의 결과가 하기 표에 제공되어 있다.

[1206] [표 32] AD-60489 및 AD-60489 유도체 siRNA에 대한 서열 및 시험관내 스크린 결과

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭*	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	Avg 10 nM	SD 10 nM	Avg 0.1 nM	SD 0.1 nM
4706	4707	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.02	0.18	50.65	5.11
4708	4709	871 - 893	AD-60495.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.13	5.94	63.58	18.61
4710	4711	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	11.90	0.66	45.19	8.93
4712	4713	871 - 893	AD-60507.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.63	7.85	48.50	19.55
4714	4715	871 - 893	AD-60513.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.39	2.44	51.03	7.01
4716	4717	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.67	4.88	51.70	7.72
4718	4719	871 - 893	AD-60525.1	csasgaaaGfaGfuguCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	45.24	18.16	105.09	14.17
4720	4721	871 - 893	AD-60531.1	csasgaaaGfaGfuguCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	62.19	12.47	107.18	1.37
4722	4723	871 - 893	AD-60490.1	csasgaaaGfaGfuguCfaucauuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	39.06	10.92	82.70	10.67
4724	4725	871 - 893	AD-60496.1	csasgaaaGfaGfuguCfaucauuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcugsgsu	48.90	1.85	71.55	5.47
4726	4727	871 - 893	AD-60502.1	csasgaaaGfaGfuguCfaucauuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuucugsgsu	51.83	12.62	81.85	4.25
4728	4729	871 - 893	AD-60508.1	csasgaaaGfaGfuguCfaucauuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcauucugsgsu	65.34	21.75	89.23	11.08

[1207]

[1208]

4730	4731	871 - 893	AD-60514.1	csasgaaaGfaGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcuuuucugsgsu	97.13	3.47	102.94	7.36
4732	4733	871 - 893	AD-60520.1	csasgaaaGfaGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcuuuucugsgsu	104.97	0.93	126.75	20.47
4734	4735	871 - 893	AD-60526.1	csasgaaaGfAfGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcuuuucugsgsu	61.48	15.44	81.28	7.99
4736	4737	871 - 893	AD-60532.1	csasgaaaGfAfGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	83.47	13.36	94.13	8.11
4738	4739	871 - 893	AD-60491.1	csasgaAfaGfAfGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	109.05	0.43	97.85	9.77
4740	4741	871 - 893	AD-60497.1	CfsasgaAfaGfAfGfuguucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	73.81	10.17	95.01	5.40
4742	4743	871 - 893	AD-60503.1	csasgaaaGfAfGfudGucucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	75.30	11.29	96.03	6.30
4744	4745	871 - 893	AD-60509.1	csasgaaaGfAfGfugudCucuucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	71.37	24.41	104.36	18.62
4746	4747	871 - 893	AD-60515.1	csasgaaaGfAfGfuguucudCaucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	64.16	13.95	98.80	0.92
4748	4749	871 - 893	AD-60521.1	csasgaaaGfAfGfuguucudTcuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	73.99	36.39	99.96	7.29
4750	4751	871 - 893	AD-60527.1	csasgaaaGfAfGfuguucuucdTuuL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	82.69	26.56	114.13	4.81
4752	4753	871 - 893	AD-60533.1	csasgaaaGfAfGfudGudCucaucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	89.41	4.69	107.40	9.67
4754	4755	871 - 893	AD-60492.1	csasgaaaGfAfGfudGucudCaucuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	83.52	1.56	100.70	0.79
4756	4757	871 - 893	AD-60498.1	csasgaaaGfAfGfudGucucadTcuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	64.64	16.21	98.41	19.60
4758	4759	871 - 893	AD-60504.1	csasgaaaGfAfGfudGudCucadTcuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	57.55	5.13	93.14	0.41
4760	4761	871 - 893	AD-60510.1	csasgaaaGfAfGfudGudCudCadTcuuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTuuuucugsgsu	58.88	25.48	91.39	2.06

[1209]

4762	4763	871 - 893	AD-60516.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaaTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	53.24	6.56	84.40	2.73
4764	4765	871 - 893	AD-60522.1	csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaaTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	67.17	6.48	91.62	5.43
4766	4767	871 - 893	AD-60528.1	CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaaTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu	81.44	37.04	89.71	8.60
4768	4769	871 - 893	AD-60534.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcdTuucugsgsu	62.63	20.55	99.62	7.37
4770	4771	871 - 893	AD-60493.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	107.18	0.11	87.98	2.41
4772	4773	871 - 893	AD-60499.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaaTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	35.92	13.78	77.52	6.68
4774	4775	871 - 893	AD-60505.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	66.77	16.45	109.82	2.48
4776	4777	871 - 893	AD-60511.1	csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	82.10	10.11	95.50	14.73
4778	4779	871 - 893	AD-60517.1	CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu	80.83	29.69	93.57	18.41
4780	4781	871 - 893	AD-60523.1	GfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaUfcUfuUfcUfcscsa	29.60	1.64	67.16	8.40
4782	4783	871 - 893	AD-60529.1	GfsusGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaUfcUfuUfcAfcscsa	21.15	1.21	79.02	28.99
4784	4785	871 - 893	AD-60535.1	GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaUfcUfuUfgAfcscsa	31.78	13.54	79.36	26.56
4786	4787	871 - 893	AD-60494.1	GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaUfcUfuUfgAfcsgsu	30.14	3.42	81.46	12.88
4788	4789	871 - 893	AD-60500.1	CfsusCfuAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaUfcUfuAfgAfgsgsu	29.85	11.78	72.14	4.56
4790	4791	871 - 893	AD-60506.1	CfsusCfuUfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaCfcUfuAfaAfgUfgsgsu	19.06	1.98	88.93	11.13
4792	4793	871 - 893	AD-60512.1	CfsusGfuUfuGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcaCfcAfuAfaAfcUfgsgsu	29.71	1.79	86.32	17.69

[1210]

4794	4795	871 - 893	AD-60518.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	(Tgns)AfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	27.47	2.59	81.03	10.93
4796	4797	871 - 893	AD-60524.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.02	1.39	71.65	17.42
4798	4799	871 - 893	n/a	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsa(Sgn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4800	4801	871 - 893	AD-60536.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	61.77	10.19	91.55	2.20
4802	4803	871 - 893	AD-60541.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfa(Tgn)gAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	25.47	2.83	54.36	15.02
4804	4805	871 - 893	AD-60546.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUf(Ggn)AfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	49.32	1.50	90.79	11.36
4806	4807	871 - 893	AD-60551.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfg(Agn)gAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	24.37	1.11	76.80	24.99
4808	4809	871 - 893	AD-60556.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAf(Cgn)AfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	21.43	4.71	61.90	5.64
4810	4811	871 - 893	AD-60561.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfg(Agn)cacUfcUfuUfcUfgsgsu	28.25	6.41	71.84	27.01
4812	4813	871 - 893	AD-60566.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAf(Cgn)acUfcUfuUfcUfgsgsu	27.57	4.87	67.91	18.28
4814	4815	871 - 893	AD-60570.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfc(Agn)cUfcUfuUfcUfgsgsu	24.11	0.04	58.75	21.02
4816	4817	871 - 893	AD-60583.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.32	4.78	42.01	9.51
4818	4819	871 - 893	AD-60585.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUf(Tgn)AfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	21.15	4.14	49.54	13.34
4820	4821	871 - 893	AD-60587.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc(Tgn)uAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	14.66	1.73	41.47	13.20
4822	4823	871 - 893	AD-60589.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf(Cgn)UfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	20.77	5.12	43.97	15.63
4824	4825	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.66	0.05	36.42	16.94

[1211]

4826	4827	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.35	4.11	35.43	11.36	
4828	4829	871 - 893	AD-60593.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.13	0.28	39.99	19.39	
4830	4831	871 - 893	AD-60582.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	19.56	8.17	51.59	1.11	
4832	4833	871 - 893	AD-60584.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	23.36	6.63	58.79	10.35	
4834	4835	871 - 893	AD-60586.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	27.78	2.20	76.86	6.81	
4836	4837	871 - 893	AD-60588.1	CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	105.27	14.25	99.26	19.62	
4838	4839	871 - 893	AD-60590.1	CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	28.74	1.66	81.88	22.04	
4840	4841	871 - 893	AD-60558.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc(Tgn)uAfL96	usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	22.74	14.85	60.42	19.38	
4842	4843	871 - 893	n/a	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf(Cgn)UfuAfL96	usAfsa(Ggn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu					
4844	4845	871 - 893	AD-60568.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	86.66	21.93	110.05	16.44	
4846	4847	871 - 893	AD-60572.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfa(Tgn)gAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	22.37	4.86	71.24	22.19	
4848	4849	871 - 893	AD-60539.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUf(Ggn)AfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	43.35	14.53	104.44	2.51	
4850	4851	871 - 893	AD-60544.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfg(Agn)gAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	25.85	1.18	69.98	5.86	
4852	4853	871 - 893	AD-60549.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAf(Ggn)AfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	29.40	4.62	72.98	20.16	
4854	4855	871 - 893	AD-60554.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfg(Agn)cacUfcUfuUfcUfgsgsu	33.74	0.45	75.36	19.39	
4856	4857	871 - 893	n/a	CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAf(Cgn)acUfcUfuUfcUfgsgsu					

4858	4859	871 - 893	AD-60564.1	CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfl.96	usAfsaGfaUfgAfgAfc(Agn)cUfcUfuUfcUfgsgsu	27.77	10.34	77.01	11.51
4860	4861	871 - 893	AD-60569.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL.96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	20.34	5.29	59.40	19.74
4862	4863	871 - 893	AD-60573.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL.96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	20.07	3.83	60.80	14.93
4864	4865	871 - 893	AD-60540.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL.96	usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu	24.36	0.56	75.75	14.97
4866	4867	871 - 893	n/a	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL.96	usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu				

[1212]

[1213] 결과가 상기 표에 제시된 시험관내 스크린에서, 10 nM 농도에서 가장 큰 ALAS1 mRNA 억제(80% 초과로 억제하여, 20% 미만의 mRNA가 남아 있었음)를 제공한 siRNA는 AD-60501, AD-60592, AD-60591, AD-60513, AD-60507, AD-60587, AD-60519, AD-60593, AD-60583, AD-60524, AD-60489, AD-60495, AD-60506, 및 AD-60582를 포함하였다.

[1214] 결과가 상기 표에 제시된 시험관내 스크린에서, 0.1 nM 농도에서 가장 큰 ALAS1 mRNA 억제(30% 초과로 억제하여, 70% 미만의 mRNA가 남아 있었음)를 제공한 siRNA는 AD-60592, AD-60591, AD-60593, AD-60587, AD-60583, AD-60589, AD-60501, AD-60507, AD-60585, AD-60489, AD-60513, AD-60582, AD-60519, AD-60541, AD-60570, AD-60584, AD-60569, AD-60558, AD-60573, AD-60556, AD-60495, AD-60523, AD-60566, 및 AD-60544를 포함하였다.

[1215] 하기 표에 제시되는 바와 같이, 추가의 siRNA의 시험은 AD-60489, AD-60495, AD-60501, AD-60507, AD-60513, AD-60519, AD-60583, AD-60591, AD-60592, 및 AD-60593의 듀플렉스가 10 nM 농도에서 80% 초과의 억제를 제공하였고, AD-60489, AD-60495, AD-60501, AD-60507, AD-60513, AD-60519, AD-60583, AD-60591, AD-60592, 및 AD-60593의 듀플렉스가 0.1 nM 농도에서 30% 초과의 억제를 제공한 것을 나타내었다.

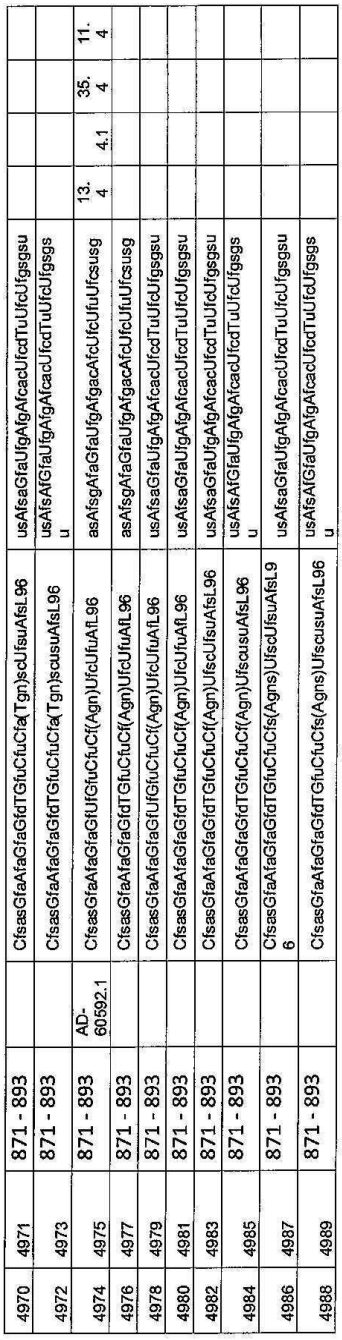
[1216] [표 33] AD-60489 및 AD-60489 유도체 siRNA에 대한 서열 및 시험관내 스크린 결과

[1217]

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	Avg 10 nM	SD 10 nM	Avg 0.1 nM	SD 0.1 nM
4868	4869	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.0	0.2	50.7	5.1
4870	4871	871 - 893	AD-60495.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.1	5.9	63.6	18.6
4872	4873	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	11.9	0.7	45.2	8.9
4874	4875	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcaucuucgsgsu				
4876	4877	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4878	4879	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4880	4881	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4882	4883	871 - 893	AD-60507.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.6	7.8	48.5	19.6
4884	4885	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4886	4887	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcaucuucgsgsu				
4888	4889	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4890	4891	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4892	4893	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4894	4895	871 - 893	AD-60513.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.4	2.4	51.0	7.0
4896	4897	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4898	4899	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcaucuucgsgsu				
4900	4901	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4902	4903	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				
4904	4905	871 - 893		CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu				
4906	4907	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	14.7	4.9	51.7	7.7
4908	4909	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu				
4910	4911	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcaucuucgsgsu				
4912	4913	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu				

[1218]

4914	4915	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfauCuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu							
4916	4917	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfauCuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu							
4918	4919	871 - 893	AD-60499.1	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	35.9	13.8	77.5	6.7			
4920	4921	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu							
4922	4923	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu							
4924	4925	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcauuucugsgsu							
4926	4927	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu							
4928	4929	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu							
4930	4931	871 - 893	.	csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu							
4932	4933	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu							
4934	4935	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcauuucugsgsu							
4936	4937	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu							
4938	4939	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu							
4940	4941	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu							
4942	4943	871 - 893	AD-60583.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.3	4.8	42.0	9.5			
4944	4945	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.7	0.0	36.4	16.9			
4946	4947	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.4	4.1	35.4	11.4			
4948	4949	871 - 893	AD-60593.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	15.1	0.3	40.0	19.4			
4950	4951	871 - 893	AD-60489.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	17.0	0.2	50.7	5.1			
4952	4953	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu							
4954	4955	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							
4956	4957	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							
4958	4959	871 - 893		CfsasGfaAfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							
4960	4961	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							
4962	4963	871 - 893	AD-60591.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.7	0.0	36.4	16.9			
4964	4965	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg							
4966	4967	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							
4968	4969	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu							



4970	4971	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4972	4973	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4974	4975	871 - 893	AD-60592.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	13.4	4.1	35.4	11.4		
4976	4977	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg						
4978	4979	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4980	4981	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4982	4983	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4984	4985	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4986	4987	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						
4988	4989	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu						

[1219]

[1220] [표 34] AD-60489 유도체 siRNA의 추가 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
4990	4991	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
4992	4993	871 - 893	AD-60501.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
4994	4995	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
4996	4997	871 - 893	AD-60519.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
4998	4999	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5000	5001	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5002	5003	871 - 893	AD-60495.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5004	5005	871 - 893	AD-60935.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu

[1221]

[1222] [표 35] AD-60489 및 AD-60489 유도체 siRNA의 추가 서열 및 IC50

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭*	센스 서열 (5'-3')	안티센스 (AS) 서열 (5'-3')	IC50
5006	5007	871 - 893	AD-60489.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.010
5008	5009	871 - 893	AD-60495.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.254
5010	5011	871 - 893	AD-60501.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0.006
5012	5013	871 - 893	AD-60998.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5014	5015	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.151
5016	5017	871 - 893	AD-60851.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.033
5018	5019	871 - 893	AD-60855.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0.065
5020	5021	871 - 893	AD-60507.2	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0.029
5022	5023	871 - 893	AD-60902.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.024
5024	5025	871 - 893	AD-60904.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5026	5027	871 - 893	AD-60894.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.011
5028	5029	871 - 893	AD-60860.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.249
5030	5031	871 - 893	AD-60864.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	1.899
5032	5033	871 - 893	AD-60513.2	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0.019
5034	5035	871 - 893	AD-60896.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.034
5036	5037	871 - 893	AD-60999.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5038	5039	871 - 893	AD-60868.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.249
5040	5041	871 - 893	AD-60872.1	CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0.014
5042	5043	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0.026

[1223]

[1224]

5044	5045	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.080
5046	5047	871 - 893	AD-60903.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5048	5049	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfacuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.018
5050	5051	871 - 893	AD-60876.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.091
5052	5053	871 - 893	AD-60880.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfacuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0.131
5054	5055	871 - 893	AD-60499.2	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	na
5056	5057	871 - 893	AD-60895.1	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	na
5058	5059	871 - 893	AD-60897.1	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	na
5060	5061	871 - 893	AD-60526.2	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5062	5063	871 - 893	AD-60852.1	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	4.970
5064	5065	871 - 893	AD-60856.1	csasgaaaGfAfGfuguucaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	na
5066	5067	871 - 893	AD-60861.1	csasgaaaGfAfGfuguucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.019
5068	5069	871 - 893	AD-60865.1	csasgaaaGfAfGfuguucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu	0.061
5070	5071	871 - 893	AD-60869.1	csasgaaaGfAfGfuguucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuucugsgsu	na
5072	5073	871 - 893	AD-60873.1	csasgaaaGfAfGfuguucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.009
5074	5075	871 - 893	AD-60877.1	csasgaaaGfAfGfuguucuce(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu	0.008
5076	5077	871 - 893	AD-60881.1	csasgaaaGfAfGfuguucuce(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu	0.025
5078	5079	871 - 893	AD-60583.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.022
5080	5081	871 - 893	AD-60591.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.031
5082	5083	871 - 893	AD-60592.3	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.010
5084	5085	871 - 893	AD-60593.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.006
5086	5087	871 - 893	AD-60489.4	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.011
5088	5089	871 - 893	AD-60857.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu	0.019

5090	5091	871 - 893	AD-60862.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.012
5092	5093	871 - 893	AD-60866.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.015
5094	5095	871 - 893	AD-60870.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.012
5096	5097	871 - 893	AD-60874.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.003
5098	5099	871 - 893	AD-60591.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfuUfcsusg	0.014
5100	5101	871 - 893	AD-60878.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfuUfcsusg	0.008
5102	5103	871 - 893	AD-60882.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.003
5104	5105	871 - 893	AD-60853.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.007
5106	5107	871 - 893	AD-60858.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.013
5108	5109	871 - 893	AD-60863.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.002
5110	5111	871 - 893	AD-60592.2	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.013
5112	5113	871 - 893	AD-60867.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg	0.084
5114	5115	871 - 893	AD-60871.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.008
5116	5117	871 - 893	AD-60875.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.004
5118	5119	871 - 893	AD-60879.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.001
5120	5121	871 - 893	AD-60883.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.004
5122	5123	871 - 893	AD-60854.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.002
5124	5125	871 - 893	AD-60859.1	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscusuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu	0.002

[1225]

[1226] 상기 표에 제시된 바와 같이, 다수의 듀플렉스가 ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서 효능을 나타내었다. AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874, AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, 및 AD-60873의 듀플렉스는 0.01 nM 미만의 IC50을 가졌다. AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874, AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, AD-60873, AD-60489, AD-60592, AD-60894, AD-60489, AD-60870, AD-60862, AD-60858, AD-60592, AD-60591, AD-60872, AD-60866, AD-60905, AD-60857, AD-60513, 및 AD-60861의 듀플렉스는 0.02 nM 미만의 IC50을 가졌다. AD-60879, AD-60859, AD-60863, AD-60854, AD-60882, AD-60874, AD-60883, AD-60875, AD-60501, AD-60593, AD-60853, AD-60877, AD-60878, AD-60871, AD-60873, AD-60489, AD-60592, AD-60894, AD-60489, AD-60870, AD-60862, AD-60858, AD-60592, AD-60591, AD-60872, AD-60866, AD-60905, AD-60857, AD-60513, AD-60861, AD-60583.2, AD-60902.1, AD-60881.1, AD-60519.2, AD-60507.2, AD-60591.3, AD-60851.1, AD-60896.1, 및 AD-60537.2의 듀플렉스는 0.05 nM 미만의 IC50을 가졌다.

[1227] **실시예 29: AD-60489의 생체내 구조 활성 관계 연구**

[1228] AD-60489 모 siRNA의 유도체를 생성시키고, 래트에서 생체내에서 스크리닝하였다.

[1229] AD-60489 유도체의 생체내 스크린 1

[1230] 스크리닝된 siRNA의 서열은 하기 표에 제공되어 있다.

[1231] **[표 36] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열**

[1232]

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
5126	5127	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5128	5129	871 - 893	AD-60501.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5130	5131	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5132	5133	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5134	5135	871 - 893	AD-60495.2	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5136	5137	871 - 893	AD-60900.1	CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5138	5139	871 - 893	AD-60935.1	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5140	5141	871 - 893	AD-60905.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu

[1233] 래트에 단일 용량의 3 mg/kg의 siRNA를 투여하였다. siRNA의 투여 5일 후, 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA의 mRNA 측정을 bDNA 검정을 이용하여 수행하였고, 약물(siRNA)의 조직 수준을 qPCR을 이용하여 결정하였다.

[1234] 도 40(상부)에 제시된 바와 같이, siRNA AD-60501, AD-60519, AD-60901, AD-60495, AD-60900, 및 AD-60935는 AD-60489에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다. siRNA AD-60519, AD-60901, AD-60495, 및 AD-60935는 AD-60489가 달성한 것보다 높은 간 수준을 달성하였다(도 40, 하부 참조). 따라서, ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 제공한 듀플렉스 대부분은 더 높은 간 수준을 또한 달성하였다.

[1235] 적어도 듀플렉스 AD-60489, AD-60519, 및 AD-60901에 대해, 효능은 siRNA의 간 수준과 서로 관련되었고(도 41 참조), 간에서의 siRNA의 더 높은 수준은 더 큰 ALAS1 mRNA 억제와 연관되었다.

[1236] AD-60489 유도체의 생체내 스크린 2

[1237] 스크리닝된 siRNA의 서열이 하기 표에 제공된다.

[1238] [표 37] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
5142	5143	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5144	5145	871 - 893	AD-60879	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu
5146	5147	871 - 893	AD-61190	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5148	5149	871 - 893	AD-61191	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5150	5151	871 - 893	AD-60877	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5152	5153	871 - 893	AD-61192	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5154	5155	871 - 893	AD-60865	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5156	5157	871 - 893	AD-60861	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5158	5159	871 - 893	AD-60876	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5160	5161	871 - 893	AD-61193	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu
5162	5163	871 - 893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu

[1239]

[1240] 래트에 단일 용량의 2.5 mg/kg의 siRNA를 투여하였다. siRNA의 투여 5일 후, 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA의 mRNA 측정을 bDNA 검정을 이용하여 수행하였다.

[1241] 도 42에 제시된 바와 같이, siRNA AD-60879, AD-61190, AD-61191, AD-60865, AD-60861, AD-60876, AD-61193, 및 AD-60519는 AD-60489에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다.

[1242] **실시예 30: 효능을 개선시키는 다수 투여**

[1243] siRNA의 다수 용량을 투여하는 효과를 연구하기 위해, 2주 동안 주 당 2회로 PBS 또는 2.5 mg/kg의 용량의 siRNA(AD-58632, AD-60925, AD-60419, AD-60445, AD-60892, AD-60489, AD-60519, 또는 AD-60901)를 래트(그룹 당 n=3)에 투여하였다. 래트 ALAS1(rALAS1) mRNA 및 래트 GAPDH(rGAPDH) mRNA의 수준을 bDNA 검정을 이용하여 평가하였다.

[1244] [표 38] ALAS1 siRNA 듀플렉스의 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
5164	5165	873 - 895	AD-58632	GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg
5166	5167	873 - 895	AD-60925	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5168	5169	873 - 895	AD-60419	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5170	5171	873 - 895	AD-60445	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5172	5173	873 - 895	AD-60892	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5174	5175	871 - 893	AD-60489	CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5176	5177	871 - 893	AD-60519.2	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5178	5179	871 - 893	AD-60901.1	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu

[1245]

[1246] 도 43에 제시된 바와 같이, AD-58632 유도체 siRNA AD-60892, AD-60419, AD-60445, 및 AD-60925는 모 AD-58632에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다. 또한, AD-60489 유도체 siRNA AD-60519 및 AD-60901은 모 AD-60489에 비해 ALAS1 mRNA의 개선된 억제를 나타내었다.

[1247] **실시예 31: AD-60519 및 AD-60489를 이용한 다수 투여 연구**

[1248] AD-60519의 치료 효능을 래트 AIP 모델에서 연구하였다. 실험 계획이 도 44(상부)에 제시되어 있다. 3주 동안 주 당 2회로 래트를 PBS 또는 2.5 mg/kg 또는 5 mg/kg의 ALAS1-GalNAc siRNA로 처리하였다. 페노바르비탈(Phenobarb) 및 AF11 LNP 제형 중 PBGD siRNA를 도 44에 표시된 시간에 투여하였다. 대조군에는 페노바르비탈 유도 없이 PBS 및 PBGD siRNA 만을 투여하였다. 연구 18일 내지 19일에 소변을 수거하였다.

[1249] 결과는 도 44(하부)에 제시된다. 페노바르비탈 및 PBS를 투여하는 것은 ALAS1 mRNA 발현을 유도하였고, PBS 단독에 비해 소변에서 PBG 및 ALA의 수준을 증가시켰다(도 44 참조). 주 당 2회로 전체 6회 용량의 2.5 또는 5 mg/kg의 AD-60519를 이용한 처리는 소변 PBG 및 소변 ALA에서 페노바르비탈 유도 증가를 억제하였다(도 44). 이들 결과는 2.5 mg/kg만큼 적은 반복 용량이 투여되는 경우 AD-60519가 ALA 및 PBG를 억제하는데 효과적임을 입증한다. 상세하게는, 래트 AIP 모델에서 급성 발작과 관련된 PBG 및 ALA의 소변 수준에서의 증가를 감소시키는데 AD-60519가 효과적이었다.

[1250] 동일한 실험 계획을 이용하나, 마우스 모델에서 수행되는 추가 연구에서(도 44의 상부의 개략도 참조), 혈청 PBG 및 ALA에서 페노바르비탈 유도 증가를 억제하는데 있어서의 AD-60519 및 AD-60489의 치료 효능을 연구하였다. PBS("염수") 대조군에서, 페노바르비탈의 투여는 PBS 단독에 비해 혈청에서 PBG 및 ALA의 수준을 증가시켰다(도 45 참조). 주 당 2회로 전체 6회 용량의 2.5 또는 5 mg/kg의 AD-60519 또는 AD-60489를 이용한 처리는 혈청 PBG 및 혈청 ALA에서 페노바르비탈 유도 증가를 억제하였다(도 44). 이들 결과는 2.5 mg/kg만큼 적은 반복

용량이 투여되는 경우 AD-60519 및 AD-60489 둘 모두가 ALA 및 PBG를 억제하는데 효과적임을 입증한다. 상세하게는, AD-60519 및 AD-60489는 급성 발작과 관련된 혈청 PBG 및 ALA에서의 증가를 감소시키는데 효과적이었다.

[1251] 본 실시예에서의 처리는 페노바르비탈 유도 전에 투여되었으므로, 이들 결과는 AD-60519 및 AD-60489가 예방 효과를 갖는 것을 나타낸다.

[1252] **실시예 32: 추가의 siRNA 서열**

[1253] 하기의 AD-58632 유도체(표 39) 및 AD-60489 유도체(표 40) siRNA 서열을 또한 생성시켰다.

[1254] **[표 39] AD-58632 유도체 서열**

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
5180	5181	873 - 895	AD-60802	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5182	5183	873 - 895	AD-60824	GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5184	5185	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5186	5187	873 - 895	AD-60843	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5188	5189	873 - 895	AD-60847	GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5190	5191	873 - 895		GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5192	5193	873 - 895	AD-60819	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5194	5195	873 - 895	AD-60823	GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5196	5197	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5198	5199	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5200	5201	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5202	5203	873 - 895		GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5204	5205	873 - 895	AD-60853	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5206	5207	873 - 895	AD-60839	gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5208	5209	873 - 895		gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg
5210	5211	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg
5212	5213	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg
5214	5215	873 - 895		gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96	asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg

[1255]

[1256] [표 40] AD-60489 유도체 서열

SEQ ID NO: (센스)	SEQ ID NO: (안티센스)	NM_000688.4 상의 안티센스 서열의 표적 부위	듀플렉스 명칭	센스 서열 (5'-3')	안티센스 서열 (5'-3')
5216	5217	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5218	5219	871 - 893	AD-60879	CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu
5220	5221	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5222	5223	871 - 893		CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5224	5225	871 - 893	AD-60877	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5226	5227	871 - 893		csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu
5228	5229	871 - 893	AD-60865	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu
5230	5231	871 - 893	AD-60861	csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu
5232	5233	871 - 893	AD-60876	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu
5234	5235	871 - 893		csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu
5236	5237	871 - 893	AD-60519	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu

[1257]

[1258] 실시예 33: AD-60519를 이용한 추가의 다수 용량 연구

[1259] AD-60519의 치료 효능을 실시예 31에서 이용된 것과 유사한 래트 AIP 모델에서 연구하였다. 실험 계획은 도 46(상부)에 제시되어 있다. 4주 동안 주 당 1회로 래트를 PBS 또는 3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 0.3 mg/kg의 ALAS1-GalNAc siRNA로 처리하였다(0일, 7일, 14일, 및 21일에 처리). 페노바르비탈(Phenobarb) 및 AF11 LNP 제형 중 PBGD siRNA를 도 46에 표시된 시간에 투여하였다. 대조군에는 페노바르비탈 유도 없이 PBS 및 PBGD siRNA 만을 투여하였다. 연구 25일에 소변을 수거하였다.

[1260] 결과는 도 46(하부) 및 도 47에 제시되어 있다. 페노바르비탈 및 PBS 투여는 ALAS1 mRNA 발현을 유도하였고, PBS 단독에 비해 소변에서 PBG 및 ALA의 수준을 증가시켰다. 주 당 1회로 전체 4회 용량의 3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 0.3 mg/kg의 AD-60519를 이용한 처리는 간에서의 래트 ALAS1 mRNA의 수준에서의 페노바르비탈 유도 증가를 용량-의존 방식으로 억제하였다(도 46 참조)(래트 간 ALAS1(rALAS1) mRNA의 수준은 래트 GAPDH mRNA의 수준에 상대적으로 표현된다). 소변 PBG 및 소변 ALA의 수준은 또한 용량-의존 치료 효과를 나타내었다.

[1261] 반복된 매주 용량의 AD-60519는 ALAS1 mRNA 발현을 억제하는데 효과적이었고, 래트 AIP 모델에서 유도된 급성 발작과 관련된 ALA 및 PBG의 상승된 수준을 감소시키는데 효과적이었다. 이들 치료 효과는 용량 의존적이었다. 이들 결과는 발작 전에 투여되는 경우 AD-60519가 예방적으로 작용할 수 있음을 예시한다.

[1262] 실시예 34: 비-인간 영장류에서의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트의 다수 용량 효과

[1263] 간 ALAS1 mRNA 및 순환 ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트의 효과를 비-인간 영장류(NHP) 연구에서 연구하였다. GalNAc 컨쥬게이트 AD-58632, AD-60519, AD-61193, 및 AD-60819를 이용하였다. 연구 계획은 표 41 및 도 48에 제시되어 있다.

[1264] [표 41] NHP 연구 계획

시험 항목	그룹 #	N	투여 수준 (mg/kg)	투여 농도 (mg/mL)	투여 빈도	투여일	투여 부피 (mL/kg)	투여 경로
AD-58632	1	3	2.5	1.25	QDx5 WK1, BIW WK2-4	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25	2	SC
AD-60519	2	3	1.25	0.625	QDx5 WK1, BIW WK2-4			
	3	3	2.5	1.25	QDx5 WK1, BIW WK2-4			
	4	3	2.5	1.25	QDx5 WK1, QW WK2-4	1, 2, 3, 4, 5, 11, 18, 25		
	5	3	5	2.5	QDx5 WK1, QW WK2-4			
AD-61193	6	3	2.5	1.25	QDx5 WK1, BIW WK2-4	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25		
AD-60819	7	3	2.5	1.25	QDx5 WK1, BIW WK2-4	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25		

[1265]

[1266] 각각의 그룹에 2 mg/mℓ의 용량 부피의 ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트의 다수의 피하 용량을 투여하였다. 그룹 1(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 및 25일에 1.25 mg/mℓ AD-58632의 2.5 mg/kg을 투여하였다. 그룹 2(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 및 25일에 0.625 mg/mℓ AD-60519의 1.25 mg/kg을 투여하였다. 그룹 3(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 및 25일에 1.25 mg/mℓ AD-60519의 2.5 mg/kg을 투여하였다. 그룹 4(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 11일, 18일, 및 25일에 1.25 mg/mℓ AD-60519의 2.5 mg/kg을 투여하였다. 그룹 5(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 11일, 18일, 및 25일에 2.5 mg/mℓ AD-60519의 5 mg/kg을 투여하였다. 그룹 6(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 및 25일에 1.25 mg/mℓ AD-61193의 2.5 mg/kg을 투여하였다. 그룹 7(n=3)에 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 및 25일에 1.25 mg/mℓ AD-60819의 2.5 mg/kg을 투여하였다.

[1267] 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 검정(실시예 21 참조)을 위한 혈청 샘플을 -3일, 7일, 13일, 21일, 27일, 39일, 46일, 및 60일에 수거하였다(도 48에서, "PD 채취"는 혈청이 수거된 일을 나타낸다). -3일 및 6일에 임상 화학 패널을 위한 혈청을 수거하였다. 임상 화학 패널은 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT), 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST), 및 알칼리성 포스파타제(ALP)의 수준의 평가를 포함하였다. 21일에 수행된 간 생검으로부터 획득된 간 조직에서 ALAS1 mRNA 침묵을 평가하였다(도 48 참조). 생검을 혈청 채취 후에 수행하였다.

[1268] 간에서의 ALAS1 mRNA 수준의 억제

[1269] 연구일 21일에서의 간 ALAS 1 mRNA 수준이 도 49에 제시되어 있다. 결과는 PBS로 처리된 대조군에서 관찰된 평균 수준의 백분율로 제시된다. 결과는 각각의 처리 그룹에 대한 평균 값으로 제시된다.

[1270] 도 49에 제시된 이들 결과는 PBS 처리를 받은 대조군 동물과 비교하여, 처리 조건 모두가 ALAS1 mRNA의 간 수준을 억제하는데 효과적인 것을 입증한다. 처리는 약 20% 내지 80%(대조군 수준의 약 80% 내지 20% 범위의 ALAS1 mRNA 수준에 해당함) 범위의 mRNA 침묵을 달성하였다. AD-58632가 투여된 개별적 동물은 약 20% 내지 50%의 침묵을 나타내었고, 침묵의 평균 수준은 약 40%였다(ALAS1 mRNA 수준은 평균적으로 대조군 수준의 약 60%였다). 이용된 투여 스케쥴 모두로, AD-60519는 ALAS1 mRNA 수준을 억제하는데 매우 효과적이었다. AD-60519가 투여된 개별적 동물은 약 60% 내지 80%의 침묵을 나타내었다(ALAS1 mRNA 수준은 대조군 수준의 약 20% 내지 40%였다). 평균적으로, AD-60519 처리 요법은 약 65% 내지 75%의 침묵을 달성하였다. 본원에 개시된 바와 같이, AD-60519는 AD-60489의 유도체이다. AD-60489에 대한 유사한 결과가 실시예 20에 기재되어 있고, 도 30에 제시되어 있다. 또한, AD-61193(AD-60489의 유도체) 및 AD-60819(AD-58632의 유도체)는 또한 50% 초과의 침묵을 달성하였다. 본 실시예 및 실시예 20에서 보고된 침묵의 수준(예를 들어, 약 20% 내지 80%)가 "비-유도" 상태에서도 달성된 것이 주목할 만하며; 유도 상태에서, 예를 들어, ALAS1의 수준이 급성으로 또는 만성으로 상승되는 경우(예를 들어, 포르피린증, 예를 들어, 급성 간성 포르피린증, 예를 들어, AIP를 갖거나, 이에 대한 위험이 있는 환자), 더 낮은 수준의 침묵, 예를 들어, 정상 또는 발작 전 수준으로의 ALAS1 mRNA 수준의 감소가 치료 효능을 달성하는데 충분할 수 있음이 예견된다.

[1271] 순환 세포외 ALAS1 mRNA 수준의 억제

[1272] 도 50은 혈청 샘플이 획득된 경우 연구 전체에 걸쳐 각각의 시점에서의 순환 세포외 ALAS 1 mRNA 수준(평균 및 표준 편차)을 제시한다. 순환 세포외 ALAS1 mRNA 결과는 연구된 siRNA(AD60519, AD-61193, AD-60819, 및 AD-58632)의 각각을 이용한 다수 용량 처리 후의 mRNA 침묵의 효능을 입증한다. 모든 그룹에서, 25일에서의 siRNA의 최종 용량 후에 27일에서 순환 ALAS1 mRNA에 대한 가장 큰 억제 효과가 관찰되었다. 모든 처리 그룹에서, 처리 중단 후 수주 동안, ALAS1 mRNA 수준은 점진적으로 증가하였고, 60일에서의 최종 측정까지 기준선으로 복귀하였다.

[1273] 순환 ALAS1 mRNA의 가장 현저한 억제(거의 80%의 최대 침묵)가 그룹 3(2.5 mg/kg AD-60519 QDx5, BIWx3) 및 그룹 5(5 mg/kg AD-60519, QDx5, QWx3)에서 관찰되었다. 그룹 2(1.25 mg/kg AD-60519, QDx5, BIWx3), 그룹 4(2.5 mg/kg AD-60519, QDx5, QWx3), 그룹 7(2.5 mg/kg AD-60819, QDx5, BIWx3), 및 그룹 6(2.5 mg/kg AD-61193, QDx5, BIWx3)가 또한 우수한 억제를 나타내었고, 최대 침묵(27일)은 50% 초과였다. 그룹 1에서, 주목할 만한 침묵(27일에서 30% 초과)이 또한 달성되었다.

[1274] 이들 결과는 간 ALAS1 mRNA 결과와 일치하며, AD-60519의 효능 있는 활성을 입증한다. 1.25 mg/kg만큼 적은 용량 수준에서, AD-60519는 65% 내지 75% 침묵을 제공하였다.

[1275] 순환 ALAS1 mRNA 수준과 간 ALAS1 mRNA 수준 사이의 상관 관계

[1276] 도 27은 간(좌측 막대) 및 혈청(우측 막대)에서의 ALAS1 mRNA의 수준을 제시한다. 간 및 혈청에서 측정된 상대 ALAS1 mRNA 수준 사이에서 우수한 상관 관계가 있으며, 이는 이들 측정이 일치하는 결과를 제공하는 것을 나타낸다.

[1277] **실시예 35: ALAS1 mRNA 억제 기간을 모니터링하기 위한 소변 cERD 검정을 이용한 AD-60519 및 AD-60589의 래트 단일 용량 연구**

[1278] ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60489 및 AD-60519를 이용하여 래트에서 단일 용량 연구를 수행하였다. ALAS1 mRNA의 발현을 억제하는데 있어서의 이들 GalNAc 컨쥬게이트의 효능을 순환 세포외 RNA 검출 검정과 함께 소변의 평가를 이용하여 모니터링하였다. 소변 샘플을 이용한 것을 제외하고는 상기 검정은 실시예 21 및 34에서 이용된 검정과 유사하였다. 소변 샘플을 동결건조시켜 이를 농축시켰다. 동결건조된 소변을 4 mℓ dH2O에 재현탁시키고, 볼텍싱시켰다. 이후, 샘플을 10분 내지 20분 동안 4,000 x g에서 원심분리시켜 임의의 조직파편을 펠렛화시켰다. 남은 단계는 실시예 21에 기재된 단계와 유사하였다.

[1279] 래트의 그룹에 단일 용량의 10 mg/kg의 AD-60489 또는 AD-60519를 투여하였다. 연구 전체에 걸쳐 다양한 시점에서 ALAS1 mRNA의 표준화된 수준이 도 51에 제시되어 있다. "0시간"으로 표시된 시점은 ALAS1 mRNA의 투여 직전에 채취된 기준선의 투여 전 소변 샘플에 대한 것이다. 이후의 시점에 대한 결과가 투여 전 수준의 분획으로 표현된다.

[1280] 도 51에 제시된 결과로부터 관찰될 수 있는 바와 같이, AD-60519는 AD-60489에 비해 개선된 효능을 제공하였다. 최대에서, AD-60519의 단일 용량은 약 80% 이하의 억제를 제공한 반면, AD-60489에 의해 제공된 억제는 약 60%였다. ALAS1 mRNA를 억제하는데 있어서 이들 ALAS1 siRNA의 단일한 10 mg/kg 용량의 효과는 약 21일 지속되었다. 이들 결과는 ALAS1 mRNA 수준을 모니터링하기 위한 소변 cERD 검정의 유효성을 입증한다.

[1281] **실시예 36: 비-인간 영장류에서의 AD-60519의 약리학적 효과**

[1282] ALAS1 siRNA GalNAc 컨쥬게이트 AD-60519의 효과의 추가 연구를 비-인간 영장류에서 수행하였다. 상기 연구는 매주 투여 대 1주에 2회 투여의 효과, 로딩 용량의 이용 대 비 로딩 용량, 및 단일 용량 후의 ALAS1 mRNA 침묵의 동역학을 연구하였다. 연구 계획은 표 42 및 도 52에 제시되어 있다.

[1283] [표 42] AD-60519를 이용한 연구를 위한 약리학적 연구 계획

그룹 #	N	투여 수준 (mg/kg)	투여 빈도	생리적 요구물 (mg)*	투여 부피 (mL/kg)	투여일	투여 농도 (mg/mL)	투여 경로
1	3	2.5	QWx8Wks	210	0.125	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50	20	SC
2	3	5	QWx8Wks	420	0.25			
3	3	로드-QDx3@5mg/kg, maint-5mg/kg	로드 D1-D3, QWx7Wks	525	0.25/25	1, 2, 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50		
4	3	로드-QDx3@5mg/kg, maint-2.5mg/kg	로드 D1-D3, QWx7Wks	270	0.25/0.125			
5	3	5	BIWx8Wks	924	0.25	1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50, 53		
6	3	1	단일 투여	12	0.05	1		
7	3	10	단일 투여	116	0.5	1		

[1284]

[1285] 각각의 그룹에 표 42에 제공된 바와 같은 하나 이상의 피하 용량의 AD-60519를 투여하였다. 그룹 1(n=3)에 8주 동안 주 당 1회로 0.125 ㎖/kg의 용량 부피로 2.5 mg/kg을 투여하였다(투여일 1일, 8일, 15일, 22일, 29일, 36일, 43일, 및 50일에 용량을 투여하였다). 그룹 2(n=3)에 8주 동안 주 당 1회로 0.25 mg/㎖의 용량 부피로 5 mg/kg을 투여하였다(투여일 1일, 8일, 15일, 22일, 29일, 36일, 43일, 및 50일에 용량을 투여하였다). 그룹 3(n=3)에 3일 동안 하루 당 1회로 0.25 ㎖/kg의 용량 부피로 5 mg/kg의 로딩 용량, 및 그 후 7주 동안 주 당 1회로 0.25 ㎖/kg의 용량 부피로 5 mg/kg의 유지 용량을 투여하였다(1일, 2일, 3일, 8일, 15일, 22일, 29일, 36일, 43일, 및 50일에 용량을 투여하였다). 그룹 4(n=3)에 3일 동안 하루 당 1회로 0.25 ㎖/kg의 용량 부피로 5 mg/kg의 로딩 용량, 및 그 후 7주 동안 주 당 1회로 0.125 ㎖/kg의 용량 부피로 2.5 mg/kg의 유지 용량을 투여하였다(1일, 2일, 3일, 8일, 15일, 22일, 29일, 36일, 43일, 및 50일에 용량을 투여하였다). 그룹 5(n=3)에 8주 동안 주 당 2회로 0.25 ㎖/kg의 용량 부피로 5 mg/kg을 투여하였다(투여일 1일, 4일, 8일, 11일, 15일, 18일, 22일, 25일, 29일, 32일, 36일, 39일, 43일, 46일, 50일, 및 53일에 용량을 투여하였다). 그룹 6(n=3)에 1일에 0.05 ㎖/kg의 용량 부피로 1 mg/kg의 단일 용량을 투여하였다. 그룹 7(n=3)에 1일에 0.5 ㎖/kg의 용량 부피로 10 mg/kg의 단일 용량을 투여하였다.

[1286] 혈청 샘플(도 52에서 "PD 채취"로 나열됨), 혈장 샘플(도 52에서 "PK 채취"로 나열됨) 및 소변 샘플을 도 52 및 표 43에 표시된 바와 같이 수거하였다. 소변 및 혈청 샘플을 cERD 검정에 적용시켰다. 간 생검일에 수거된 모든 혈액 및 소변 샘플을 간 생검 전에 수거하였다.

[1287] [표 43] 샘플 수거 스케줄

mRNA 검출을 위한 혈청		간 생검		탐색 mRNA 검출을 위한 소변 **		PK 용 혈장	
Gps 1-4	-3 일, 및 5, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 57, 64, 78, 92 일	그룹 1-5	24 일*	Gps 1-5	-3 일, 및 24*, 52 일	Gp7	-3 일, 및 1 일 @ 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 시간 및 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 22, 29, 36 일
Gps 5	-3 일, 및 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 60, 67, 81, 95 일	그룹 6-7	4 일*				
Gps 6-7	-3 일, 및 2, 4, 6, 9, 15, 22, 29, 36 일			Gps 6-7	-3 일, 및 4*, 36 일		
*모든 혈액 샘플 및 소변을 간 생검 전에 수거하였다. **첫번째 아침 소변 수거							

[1288]

[1289] 간 ALAS1 mRNA 결과가 도 53에 제시되어 있다. 유의한 ALAS1 mRNA 억제가 모든 연구 조건에서 달성되었다. AD-60519를 이용한 다수-용량 요법 전체에 걸쳐 75% 내지 80% 이하의 ALAS1 침묵이 달성되었다. 단일 용량 3일 후, 1 mg/kg의 단일 용량으로 약 15%의 침묵이 달성되었고, 10 mg/kg의 단일 용량으로 약 70%의 침묵이 달성되었다(도 53 참조). 그룹 1 및 7로부터의 데이터의 비교는 그룹 7에서 용량 3일 후 및 그룹 1에서 네 번째 용량 2일 후에 평가시 단일 용량(그룹 7) 대 동일한 누적량(30 mg 투여됨)의 다수 용량(그룹 1) 후의 동역학에서 약간의 차이를 나타낸다. 상세하게는, 단일 용량 후에 더 큰 침묵이 관찰되었다(그룹 7에서 평균적으로 약 70%의 침묵 대 그룹 1에서 평균적으로 약 45%의 침묵). 도 54를 참조한다. 이러한 유형의 결과는 또한 래트 연구에서 관찰되었다.

[1290] 22일 전체에 걸친 혈청 ALAS1 mRNA 결과가 도 54(상부)에 제시된다. 간 ALAS1 mRNA, 혈청 ALAS1 mRNA, 및 혈장 ALAS1 mRNA 사이의 상관 관계가 도 55에 제시된다. 이들 결과는 간, 혈청, 및 소변 ALAS1 mRNA 수준 사이에 우수한 상관 관계를 입증한다. 상기 결과는 또한 AD-60519의 효능 있는 활성을 입증하는 추가 증거를 제공한다. 모든 다수-용량 투여 요법에 걸쳐 모든 용량 수준에서 55% 내지 75%의 침묵이 관찰되었다. 로딩 용량 투여(그룹 3 및 4에서와 같이 3일 동안 하루에 1회)는 ALAS1 mRNA의 약간 더 신속한 하향 조절을 발생시켰다. 매주 용량(그룹 1 및 2) 또는 1주일에 2회 용량(그룹 5)이 투여된 그룹은 궁극적으로 ALAS1 mRNA 억제의 동등한 수준을 나타내었고, 이는 시간 경과에 따른 누적이 지속된 넉다운을 제공하는 것을 나타낸다.

[1291] 단일 용량 후에 ALAS1 mRNA 침묵의 동역학을 나타내는 결과가 도 54(하부)에 제시된다. 1 mg/kg 그룹에서, 약 20%의 ALAS1 mRNA 억제가 6일까지 관찰되었다. 10 mg/kg 그룹에서, 22일(투여 21일 후)에서 기준선의 20% 이내까지의 회복과 함께 4일까지 신속한 약 70%의 ALAS1 mRNA 감소가 있었다. 혈청 ALAS1 mRNA의 수준은 1 mg/kg 또는 10 mg/kg 단일 용량 후에 각각 약 2주 또는 4주 후에 기준선으로 복귀하였다.

[1292] AD-60519의 투여 8주 후까지의 혈청 ALAS mRNA의 완전한 시간 경과가 도 56에 제시되어 있다. 모든 그룹은 ALN-AS1 투여 5주 내지 8주 후에 최대 80%의 ALAS1 mRNA 억제에 도달하였다. 1주 내에서의 3회의 매일 투여 그룹(QDx3)은 첫 번째 주에서 단지 1회 투여된 그룹(QWx8)보다 ALAS1 mRNA 억제의 신속한 발생을 가졌다. 모든 동물은 마지막 용량 약 30일 내지 40일 후에 기준선 ALAS1 수준으로 복귀하였다.

[1293] **실시예 37: siRNA 약물 생성물의 생성**

[1294] ALN-60519(도 57)는 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 잔기를 함유하는 리간드에 공유적으로 연결된 화학적으로 합성된 이중 가닥 올리고뉴클레오티드이다. 모든 뉴클레오티드는 2'-OMe 또는 2'-F 변형되고, 3'-5' 포스포디에스테르 결합을 통해 연결되어, 올리고뉴클레오티드의 당-포스페이트 백본을 형성한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 21 및 23개의 뉴클레오티드를 함유한다. 센스 가닥의 3'-말단은 포스포디에스테르 결합을 통해 트리안테나리 GalNAc 모이어티(L96으로 언급됨)에 컨쥬게이션된다. 안티센스 가닥은 3' 말단에 2개 및 5' 말단에 2개의 4개의 포스포로티오에이트 결합을 함유한다. 센스 가닥은 5' 말단에 2개의 포스포로티오에이트 결합을 함유한다. 센스 가닥의 21개의 뉴클레오티드는 안티센스 가닥의 상보적인 21개의 뉴클레오티드와 하이브리드화

되어, 이에 따라 21개의 뉴클레오티드 염기쌍 및 안티센스 가닥의 3'-말단에 2-염기 오버행을 형성한다. 2개의 단일 가닥인 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 디메톡시트리페닐메틸(DMT) 에테르로서 보호된 5'-하이드록실기를 이용한 표준 포스포라미다이트 화학을 이용하여 통상적인 고상 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 합성하였다. 각각의 가닥을 보호된 뉴클레오시드 포스포라미다이트의 연속 첨가에 의해 3'으로부터 5' 말단으로 어셈블리시켰다.

[1295] 본원에서 ALN-60519로도 언급되는 AD-60519를 본원에서 ALN-AS1으로 언급되는 피하 사용을 위한 주사용수로 제형화시켰다. ALN-60519를 주사용수(WFI)에 용해시키고, pH를 조정하였다(목표 7.0). ALN-60519의 농도를 결정하고, WFI를 첨가하여 조정하였다. 약 200 mg/mℓ의 최종 농도를 갖는 용액을 이후 필터 멸균시키고, 2 mℓ 타입 I 유리 바이알에 충전하였다. 0.5 mℓ의 약물 생성물의 완전한 회수를 가능케 하기 위해 약 0.55 mℓ의 충전 부피를 선택하였다.

[1296] **실시예 38: cERD 방법을 이용한 AIP 환자 또는 건강한 지원자에서의 혈청 또는 소변 ALAS1 mRNA 수준의 측정**

[1297] ALN-AS1을 이용한 비-인간 영장류 약리학적 연구는 혈청 또는 소변에서 ALAS1 mRNA를 측정하기 위한 순환 세포외 RNA 검출(cERD) 방법이 확실하고 재현성이 있는 것을 나타내었다. AIP 환자 및 건강한 지원자로부터의 혈청 및 소변에서 ALAS1 mRNA 수준을 측정하기 위해 cERD 검정을 또한 이용하였다. 혈청 ALAS1 mRNA 수준은 일반적으로 건강한 지원자에 비해 AIP 환자에서 증가하였고, 이는 질병 병태생리학에서의 ALAS1 유도의 역할과 일치한다(도 58). 중요하게는, 동일 환자 내에서의 혈청 및 소변 내의 ALAS1 수준은 서로 상관 관계가 있었다. 소변 및 혈청이 반복 수거된 2명의 환자에서, ALAS1 mRNA 수준은 시간 경과에 따라 일치하였다. 집합적으로, 이들 데이터는 ALAS1 mRNA가 AIP 환자를 포함하는 인간 대상체로부터의 혈청 및 소변 샘플에서 측정될 수 있고, cERD 방법이 ALN-AS1의 약역학 활성을 추적하는데 유용한 것을 나타낸다.

[1298] **실시예 39: 예시적 임상 연구**

[1299] 무증상의 높은 배출자(ASHE)인 AIP 환자(본원에 기재된 바와 같은 상승된 수준의 ALA 및/또는 PBG를 갖는 환자) 또는 재발성 발작을 갖는 AIP 환자로 단일 용량 및 다수 용량으로 투여되는 경우 ALN-AS1의 안전성 및 용인성을 결정하기 위해 인간 연구가 수행될 수 있다.

[1300] 이차 목적은 ALN-AS1에 대한 혈장 및 소변 PK의 특성규명뿐만 아니라 혈장 및 소변 ALA 및 PBG 수준 둘 모두에 대한 ALN-AS1의 영향의 투여후 평가를 포함한다. 엑소좀 내의 mRNA를 측정하는 cERD 검정이 혈청(또는 혈장) 및 소변 5-아미노레불리네이트 신타제(ALAS-1 mRNA)를 측정하기 위해 이용된다.

[1301] 무증상의 높은 배출자에서, 수주 동안(예를 들어, 4주 동안) ALN-AS1이 단일 용량, 예를 들어, 0.1, 0.35 1.0, 또는 2.5 mg/kg으로, 또는 반복된 매주 용량, 예를 들어, 1 및 2.5 mg/kg으로 투여된다. 비교로서, 대조군(예를 들어, 위약) 처리가 투여된다. ALA 및 PBG 수준에 대한 약물의 안전성, 약동학 및 효과가 평가된다. 정상 참조 범위 이내로 ALA 및 PBG를 낮추는 ALN-AS1의 용량(예를 들어, ALA 및/또는 PBG를 참조 상한 값의 2x 아래의 수준으로 표준화시키는 용량)이, 예를 들어, AIP 환자에서 이후의 연구를 위해 선택될 수 있다.

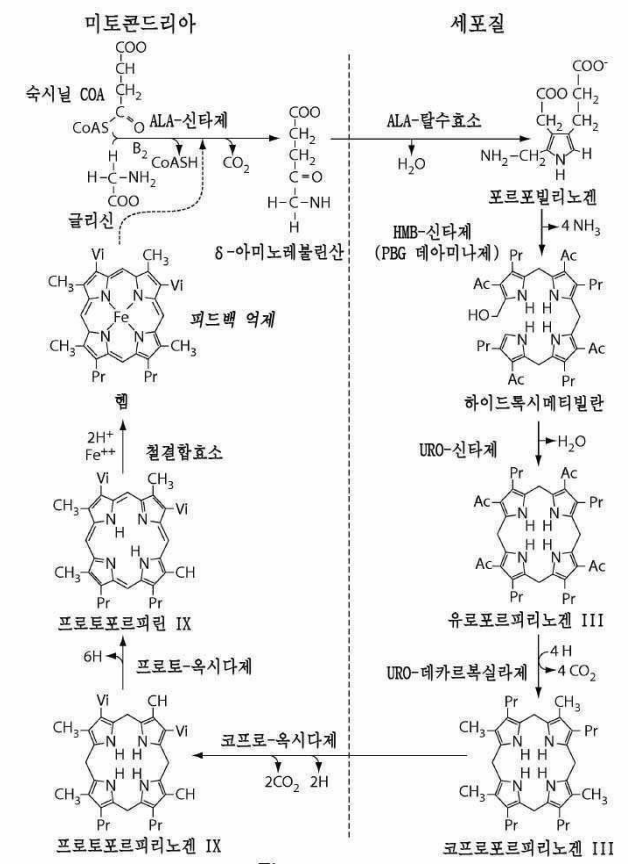
[1302] AIP 환자에서, 투여 전 도입기(run-in period)(예를 들어, 12주) 동안 발작률 및 기준선 증상이 평가된다. 환자에 매주, 예를 들어, 1 내지 2.5 mg/kg의 용량의 ALN-AS1이 투여된다. ALA 및 PBG 수준에 대한 약물의 안전성, 약동학 및 효과가 평가된다. 또한, 발작수, 헴 사용, 동통 약물 사용, 및 입원에서의 변화가 모니터링된다.

[1303] **동등물**

[1304] 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 동등물을 인지하거나, 통상적인 것을 초과하지 않는 실험을 이용하여 확인할 수 있다. 상기 동등물은 하기 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1


미토콘드리아
세포질
숙시닐 COA
ALA-신타제
글리신
δ-아미노레불린산
ALA-탈수효소
포르포빌리노겐
HMB-신타제
(PBG 데아미나제)
하이드록시메티빌란
URO-신타제
유로포르피리노겐 III
URO-데카르복실라제
코프로포르피리노겐 III
코프로-옥시다제
프로토-옥시다제
프로토포르피린 IX
철결합효소
헴
피드백 억제
프로토포르피리노겐 IX

도면2a

효소, 염색체 위치	촉매된 반응	관련된 포르피린증	포르피린증의 유형	통상적인 유전 형식	통상적인 증상
δ-아미노레불리네이트(ALA) 신타제 1 3p21	글리신 + 숙시닐CoA ↓ δ-아미노레불린산(ALA)				
δ-아미노레불리네이트(ALA) 신타제 2 (ALAS2) (적혈구 특이적) Xp11.21	글리신 + 숙시닐CoA ↓ δ-아미노레불린산(ALA)	X-연관 철적혈모구빈혈 (XLSA), X-연관 프로토포르피린증 (XLP)	적혈구조혈성	X-연관	
δ-아미노레불리네이트 탈수효소 (ALAD) 9q34	δ-아미노레불린산(ALA) ↓ 포르포빌리노겐(PBG)	ALA 탈수효소 결핍 포르피린증 (ADP 또는 도스 포르피린증)	간성	보통염색체 열성	복통, 신경병증
PBG 데아미나제 (PBGD) 또는 하이드록시메틸빌란 신타제 (HMBS) 11q23	포르포빌리노겐(PBG) ↓ 하이드록시메틸빌란(HMB)	급성 간헐 포르피린증 (AIP)	간성	보통염색체 우성	주기적 복통, 말초 신경병증, 정신과 장애, 빈맥

도면2b

유로포리피리노겐 III 신타제 (UROS) 10q26	하이드록시메틸빌란 ↓ 유로포르피리노겐 III (URO)	선천성 적혈구 조혈성 포르피린증 (CEP)	적혈구조혈성	보통염색체 열성	홍반, 중창 및 수포를 갖는 중증 감광성. 용혈 빈혈, 비장비대
유로포르피리노겐 데카르복실라제 (UROD) 1q34	유로포르피리노겐 III (URO) ↓ 코프로피리노겐 III	코프로피리노겐 III (COPRO)	간성	보통염색체 우성 또는 산발성	소포 및 수포를 갖는 감광성
코프로포르피리노겐 III 옥시다제 (CPOX)3q12	코프로피리노겐 III (COPRO) ↓ 프로토포르피리노겐 IX	유전코프로포르피린증 (HCP)	간성	보통염색체 우성	감광성, 신경학적 증상, 급통
프로토포르피리노겐 옥시다제 (PPOX) 1q14	프로토포르피리노겐 IX (PROTO) ↓ 프로토포르피린 IX	혼합 포르피린증 (VP)	혼합성	보통염색체 우성	감광성, 신경학적 증상, 발달 지연
철결합효소 18q21.3	프로토포르피린 IX ↓ 헴	적혈구형성 프로토포르피린증 (EPP)	적혈구조혈성	보통염색체 열성	피부 병소를 갖는 감광성. 담석, 가벼운 간 기능이상

도면3a

```
   1 ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc
  61 gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct
 121 cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatccttgct
 181 tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga
 241 gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc
 301 tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg
 361 cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt
 421 ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt
 481 gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga
 541 caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg
 601 cacacagctt ccgtctggac acccctgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg
 661 ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct
 721 tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc
 781 agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa
 841 gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga
 901 taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga
 961 tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagcacacat
1021 cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg
1081 gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga
1141 cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa
1201 attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt
1261 gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc
1321 aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa
1381 cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct
1441 gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga
1501 tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac
1561 cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggattgggga
1621 tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg
1681 ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc
1741 tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc
1801 tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt
1861 caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gccccagcca
1921 catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat
1981 gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc ggggagaaga
2041 gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga
2101 gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga
2161 gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta
2221 tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca
```

도면3b

```
2281 cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt
2341 aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta
2401 aatggtg
     (SEQ ID NO:1)
```

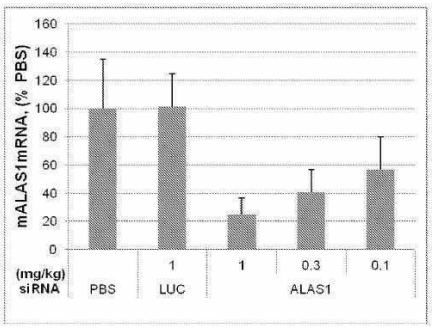
도면4a

```
   1 cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcggtcac tcccgctgta tattaaggcg
  61 ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccgg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt
 121 ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc
 181 cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac
 241 cctgctggac cccttcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc
 301 taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca
 361 ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttgttcgc cgctgcccat tcttatcccg
 421 agtcccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg
 481 ccccaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt
 541 acactaccaa cagatcaaag aaacccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc
 601 caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc
 661 tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc
 721 acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga
 781 tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt
 841 ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat
 901 catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc
 961 tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga
1021 ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga
1081 tgactattca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta
1141 cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca
1201 tggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt
1261 agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt
1321 tgtggccaat gactcaaccc tcttcaccct ggctaagatg atgccaggct gtgagattta
1381 ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa
1441 gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgaccc
1501 ctcagtcccc aagattgtgg catttgaaac tgtccattca atggatgggg cggtgtgccc
1561 actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttggagca atcaccttcg tggatgaggt
1621 ccacgcagtg gggctttatg gggctcgagg cggagggatt ggggatcggg atggagtcat
1681 gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttgtg ttggagggta
1741 catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt
1801 caccacctct ctgccaccca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa
1861 gagcgctgag ggacgggtgc ttcgccgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca
1921 gatgctaatg gatgccggcc tccctgttgt ccactgcccc agccacatca tccctgtgcg
1981 ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat
2041 ctacgtgcaa gcaatcaatt accctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc
2101 ccccaccccc caccacacac cccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtcac
2161 atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgca acttctgcag
2221 gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag
```

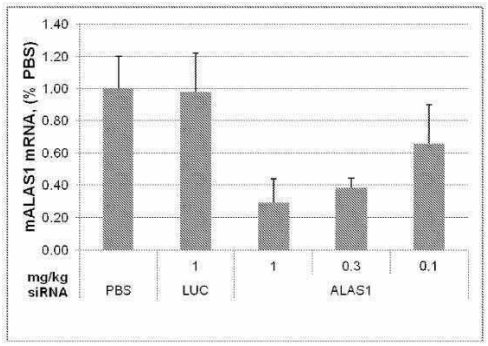
도면4b

```
2281 caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa ccccaggcca
2341 ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt
2401 ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa
   (SEQ ID NO:382)
```

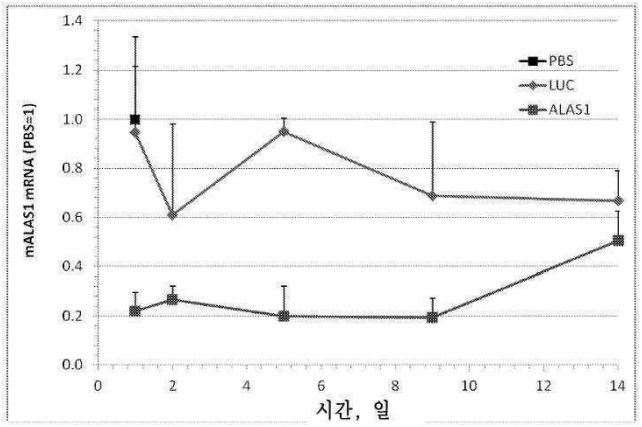
도면5



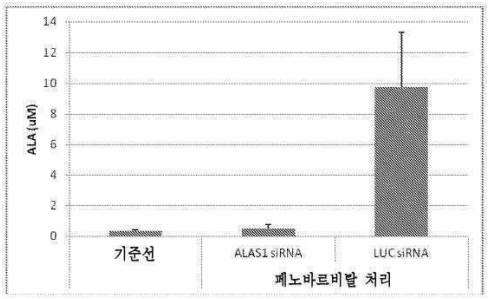
도면6



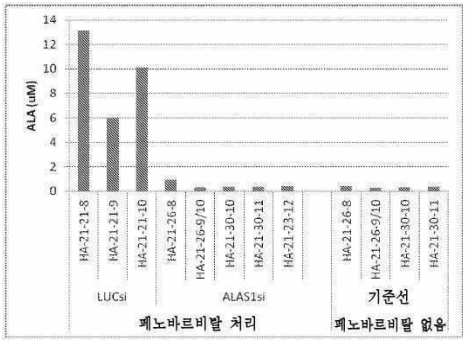
도면7



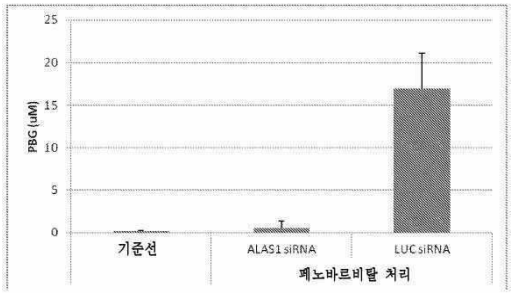
도면8



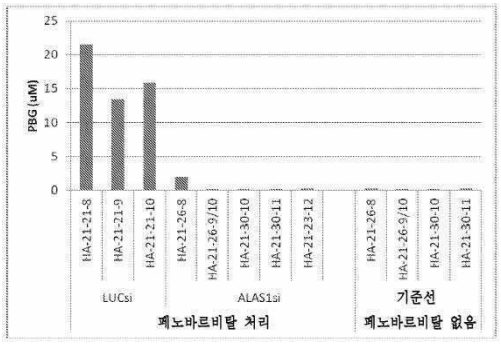
도면9



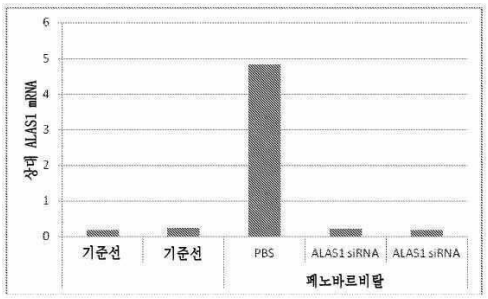
도면10



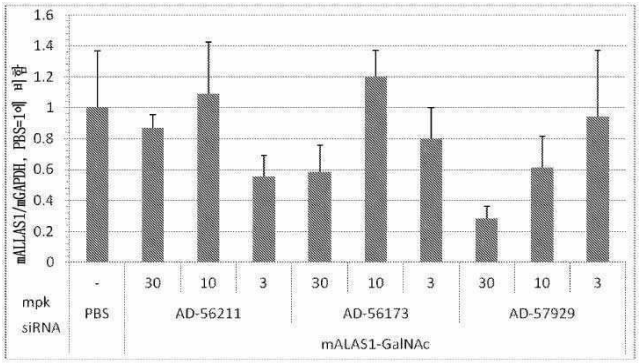
도면11



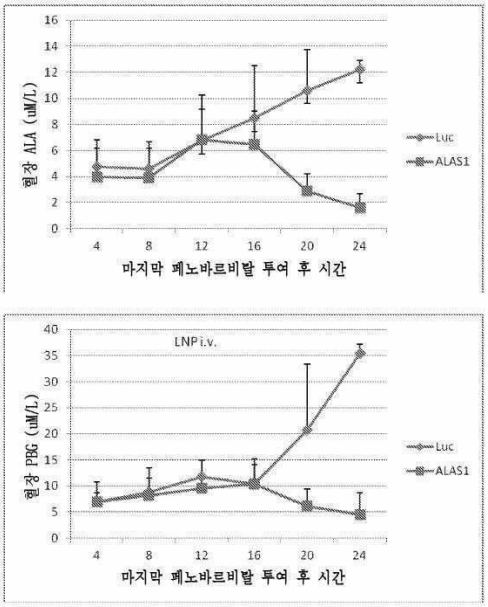
도면12



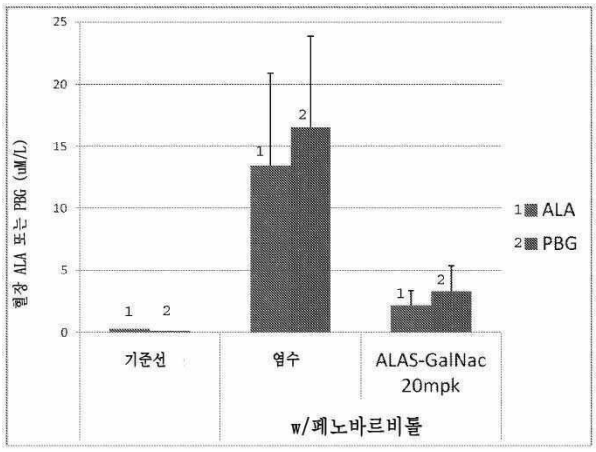
도면13



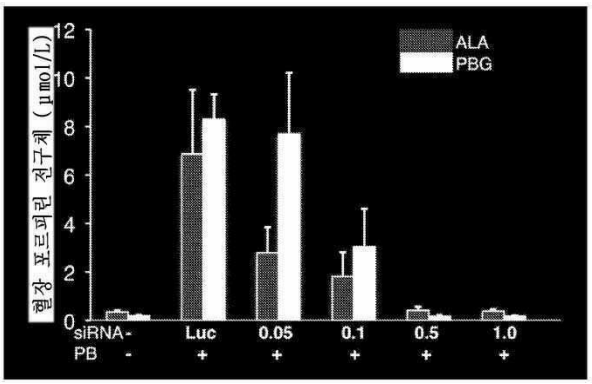
도면14



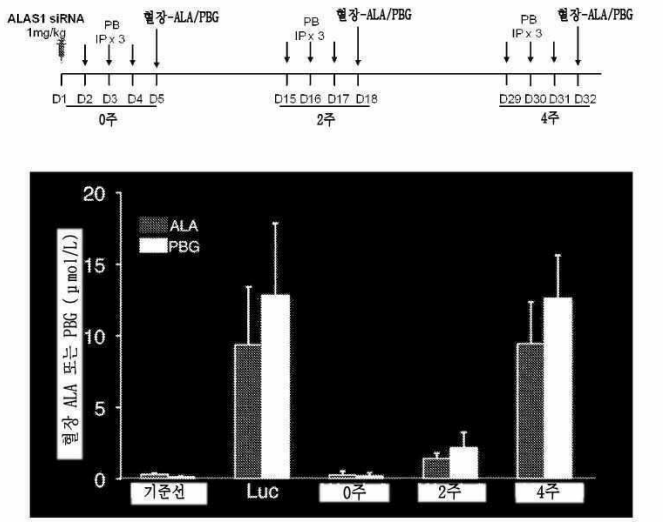
도면15



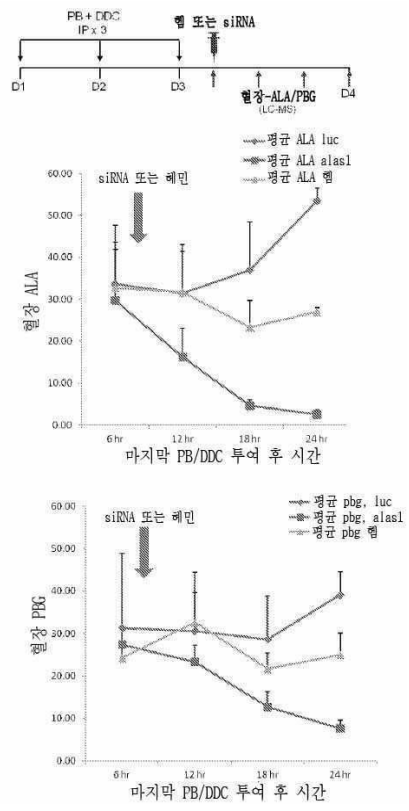
도면16



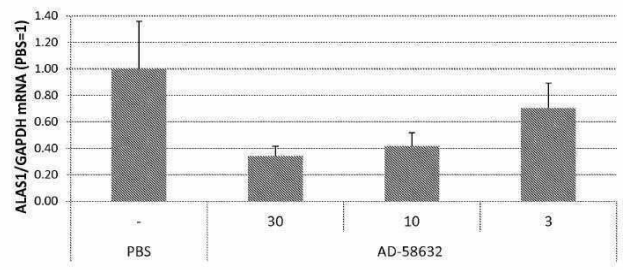
도면17



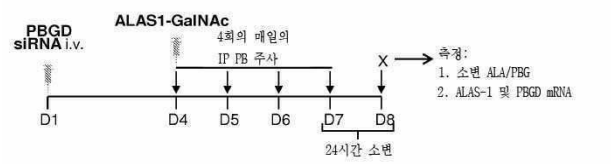
도면18



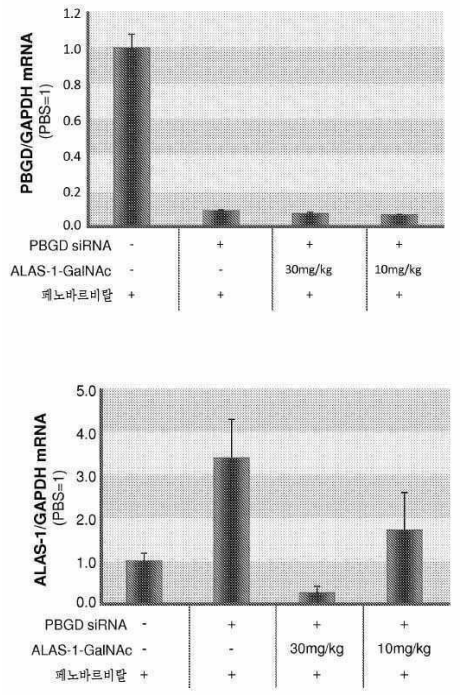
도면19



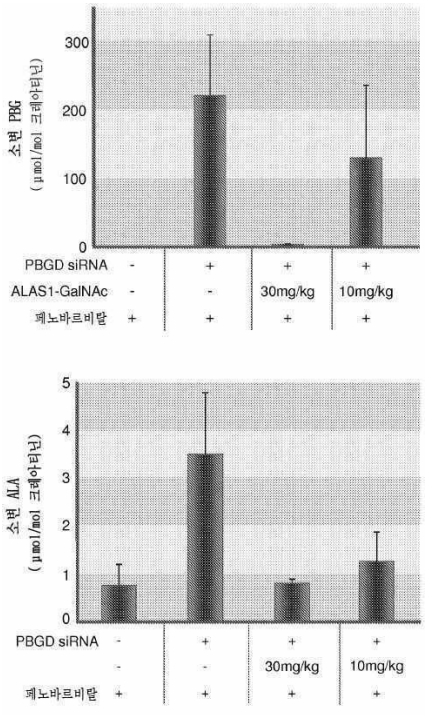
도면20



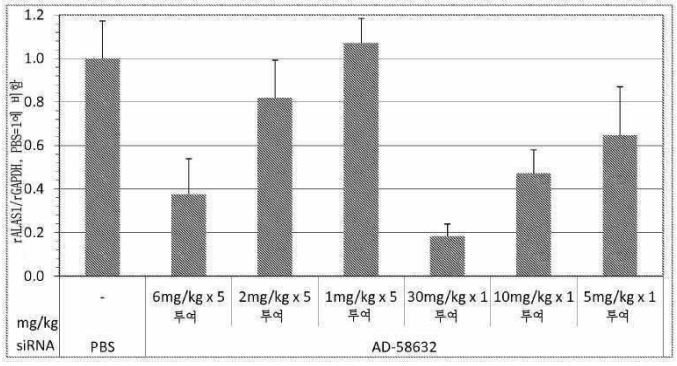
도면21



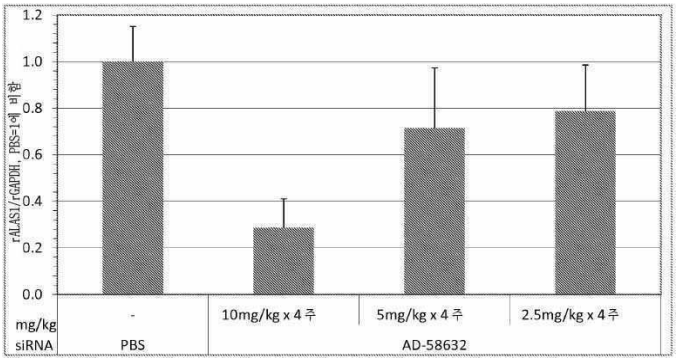
도면22



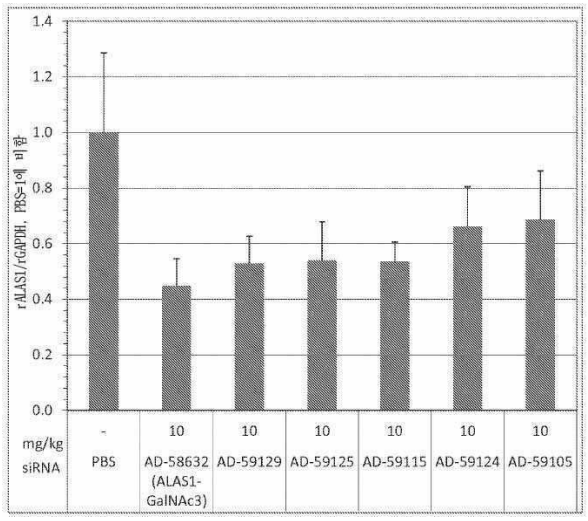
도면23



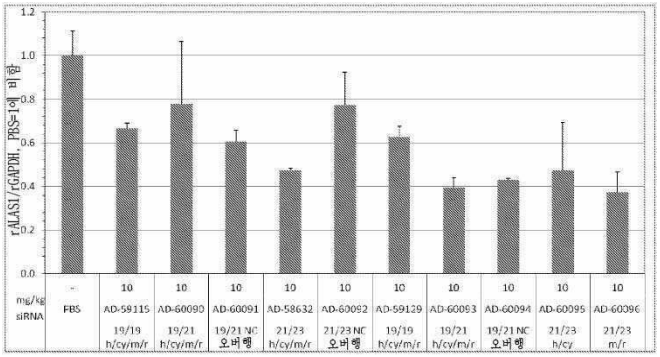
도면24



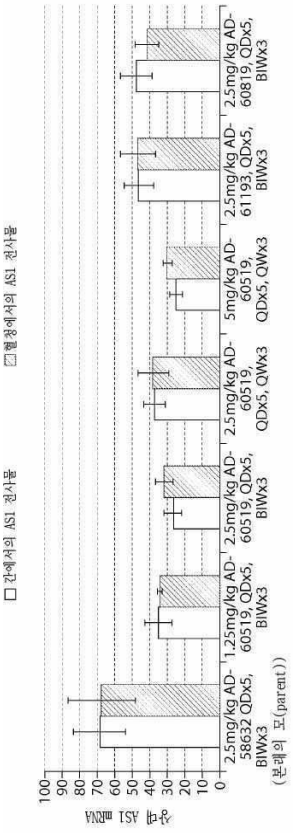
도면25



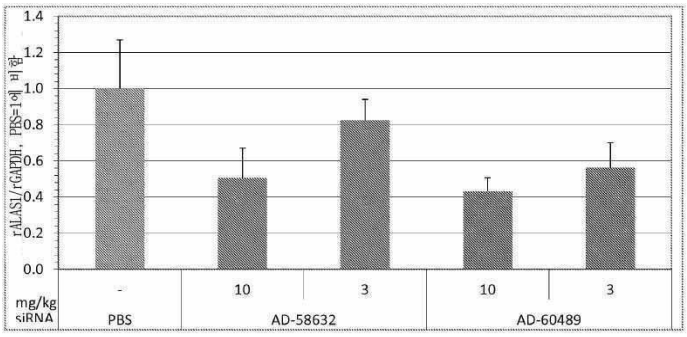
도면26



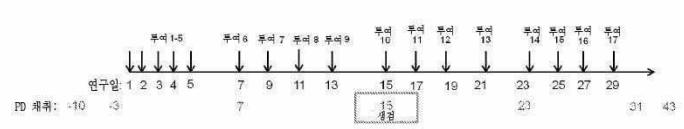
도면27



도면28



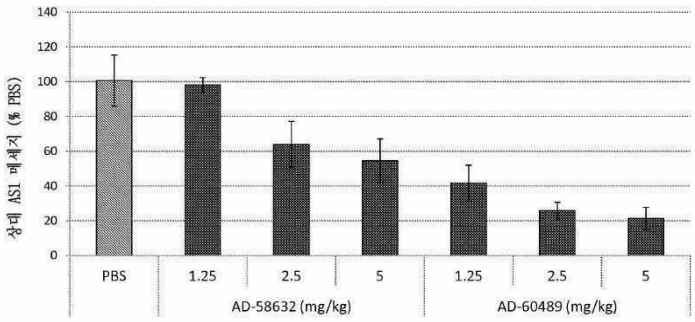
도면29



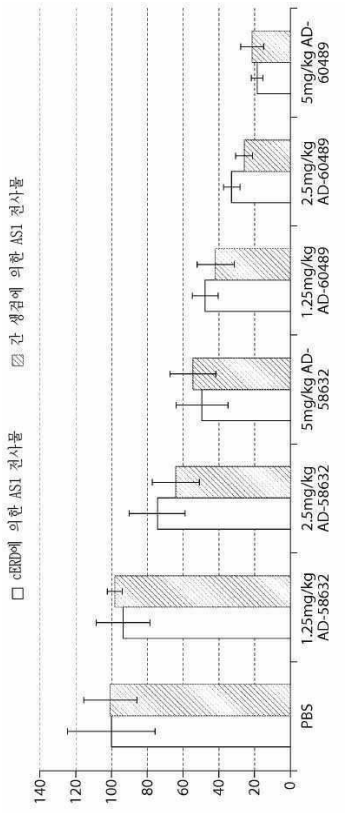
그룹 번호	수컷의 수	시험 항목	투여 수준 (mg/kg)	투여 농도 (mg/mL)	투여 요법	투여 부피 (mL/kg)	투여 경로
1	3	PBS	0	0	QDx5 후, 3 주 동안 q2d	2	SC
2	3	AD-58632	5	2.5			
3	3	AD-58632	2.5	1.25			
4	3	AD-58632	1.25	0.625			
5	3	AD-60489	5	2.5			
6	3	AD-60489	2.5	1.25			
7	3	AD-60489	1.25	0.625			

연구 mRNA 검출을 위한 혈청: -10일, -3일, 7일*, 15일*, 23일*, 31일, 및 43일 (*모든 혈액 샘플은 재투여 전에 수거됨)
mRNA에 대한 간 생검: 15일** (혈청은 생검 전에 수거됨)
임상 화학 패널을 위한 혈청 (ALT, AST, ALP): -3일, 6일, 30일, 43일
부검: 없음
주사 부위 관찰: 있음

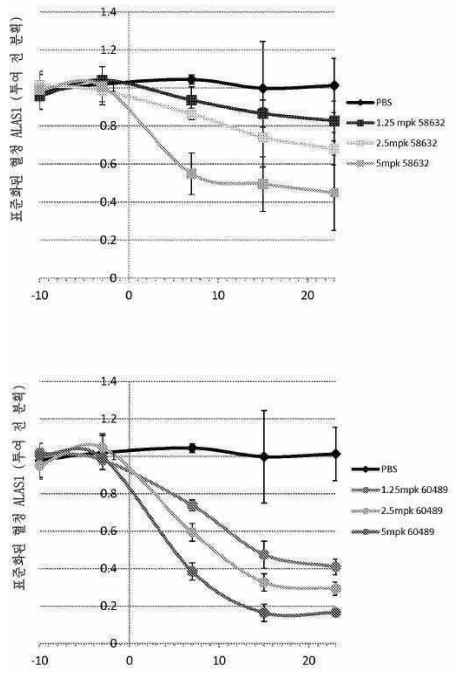
도면30



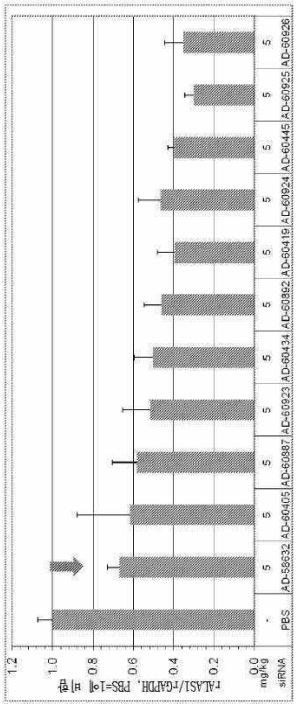
도면31


□ cRDN에 의한 ASI 전사물
▨ 간 생검에 의한 ASI 전사물
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
1.25mg/kg AD-58632
2.5mg/kg AD-58632
5mg/kg AD-58632
1.25mg/kg AD-60489
2.5mg/kg AD-60489
5mg/kg AD-60489

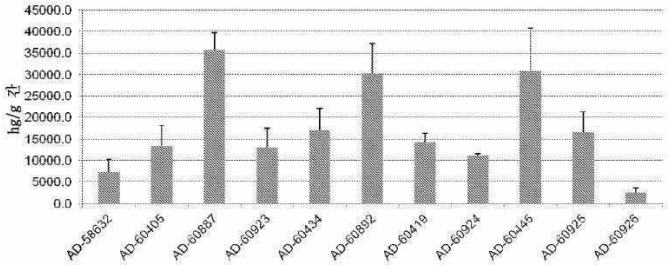
도면32


표준화된 혈청 ALAS1 (투여 전 분획)
1.4
1.2
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-10
0
10
20
PBS
1.25 mpk 58632
2.5mpk 58632
5mpk 58632
표준화된 혈청 ALAS1 (투여 전 분획)
1.4
1.2
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-10
0
10
20
PBS
1.25mpk 60489
2.5mpk 60489
5mpk 60489

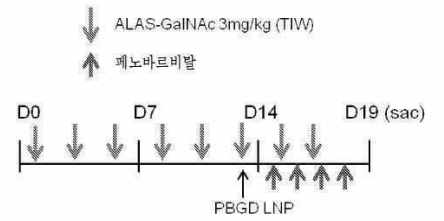
도면33

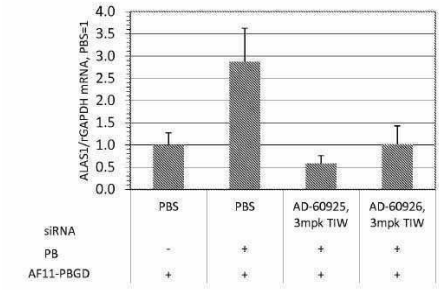


도면34

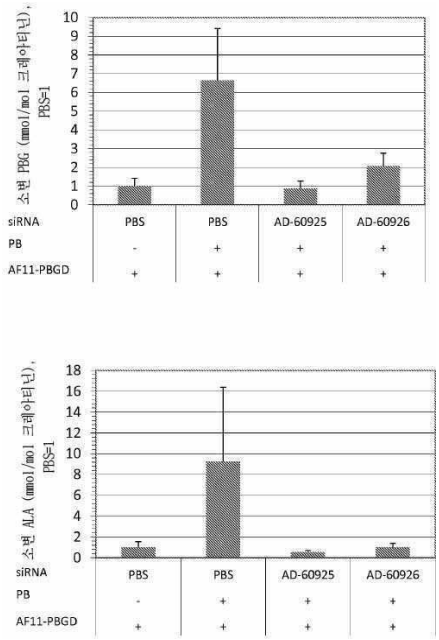


도면35

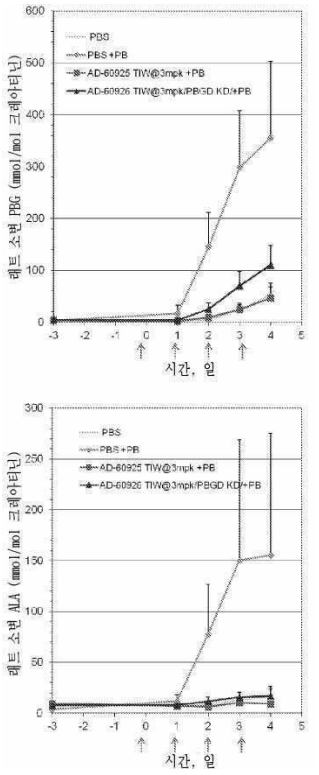




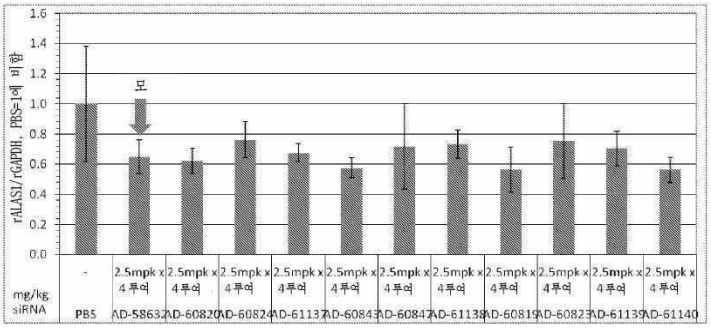
도면36


소변 PBG (mmol/mol 크레아티닌), PBS=1
siRNA
PB
AF11-PBGD
PBS
PBS
AD-60925
AD-60926
소변 ALA (mmol/mol 크레아티닌), PBS=1

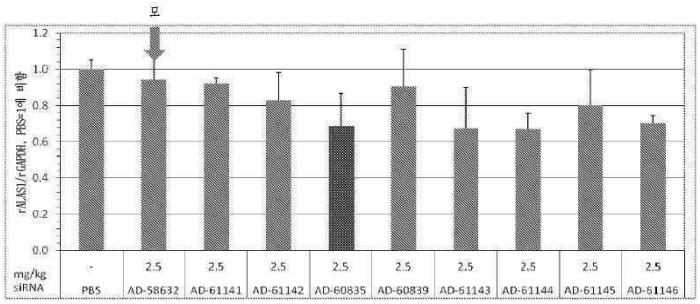
도면37


PBS
PBS+PB
AD-60925 TIW@3mpk +PB
AD-60926 TIW@3mpk/PBGD KD/+PB
레트 소변 PBG (mmol/mol 크레아티닌)
레트 소변 ALA (mmol/mol 크레아티닌)
시간, 일

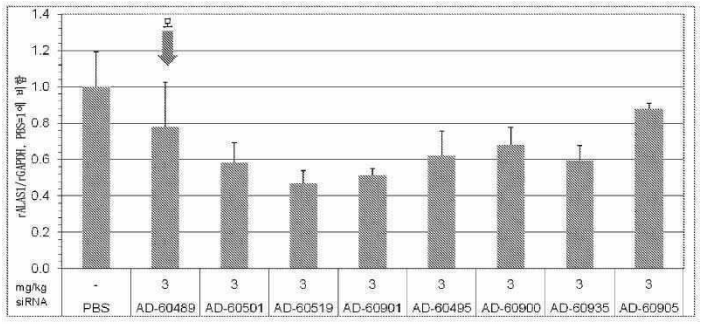
도면38

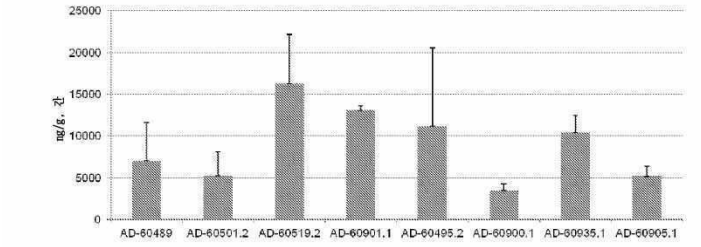


도면39

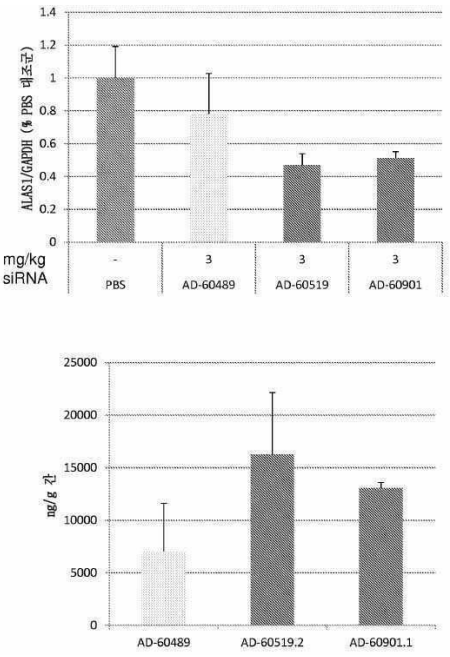


도면40

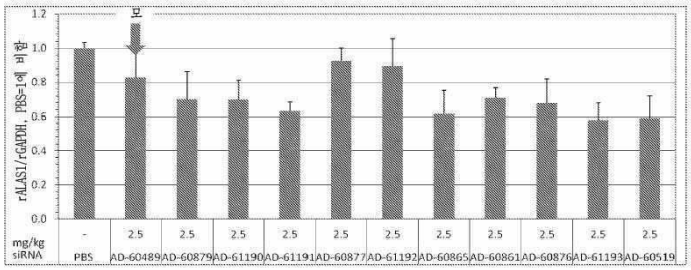




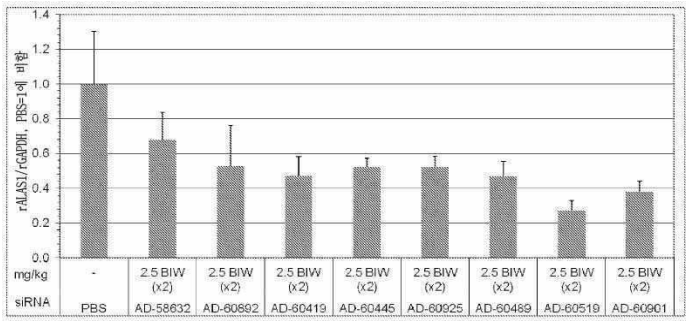
도면41



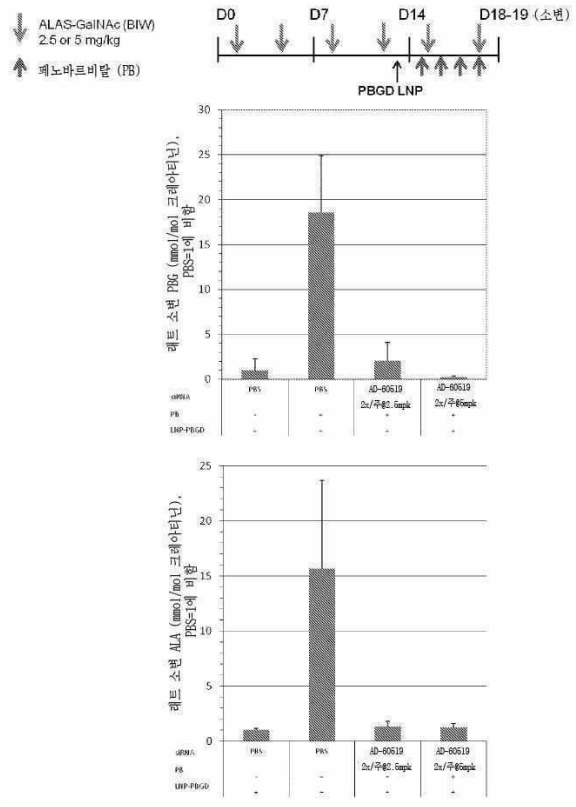
도면42



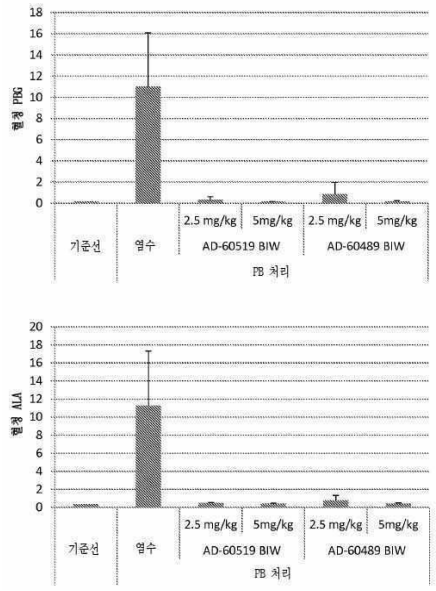
도면43



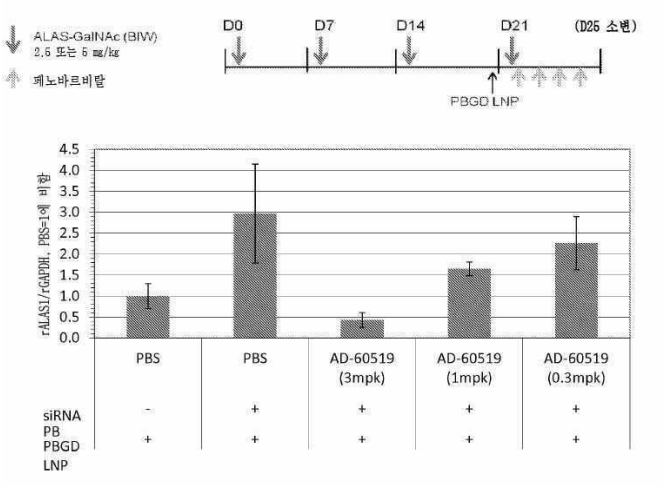
도면44


ALAS-GalNAc (BIW)
2.5 or 5 mg/kg
페노바르비탈 (PB)
D0
D7
D14
D18-19 (소변)
PBGD LNP
레트 소변 PBG (mmol/mol 크레아티닌), PBS=1에 비함
레트 소변 ALA (mmol/mol 크레아티닌), PBS=1에 비함
PBS
AD-60519 2x/주@2.5mpk
AD-60519 2x/주@5mpk
siRNA
PB
LNP-PBGD

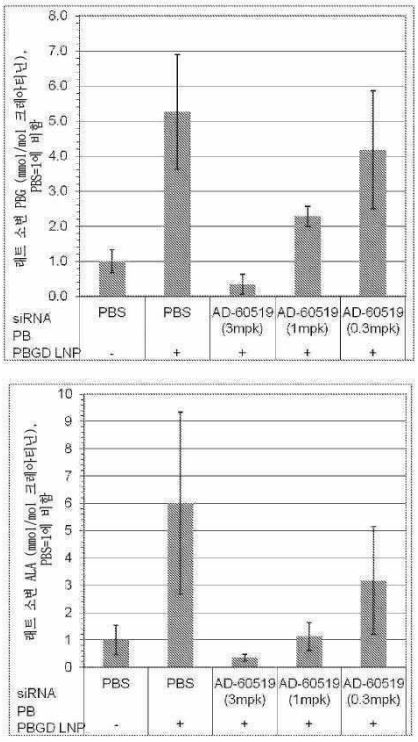
도면45


혈청 PBG
혈청 ALA
기준선
염수
2.5 mg/kg
5mg/kg
AD-60519 BIW
AD-60489 BIW
PB 처리

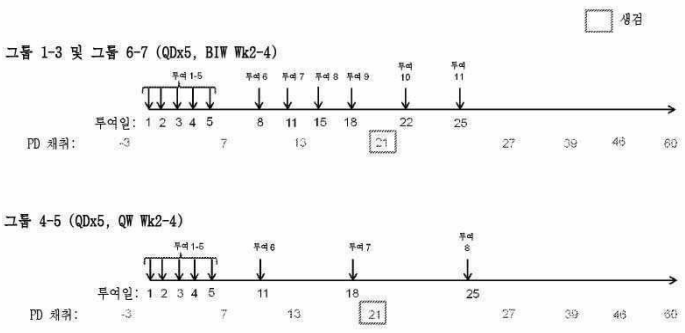
도면46



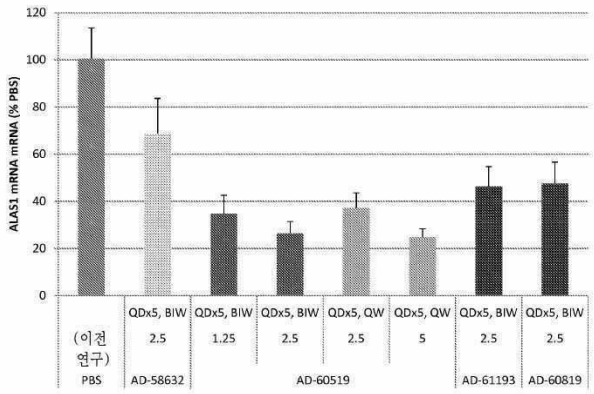
도면47



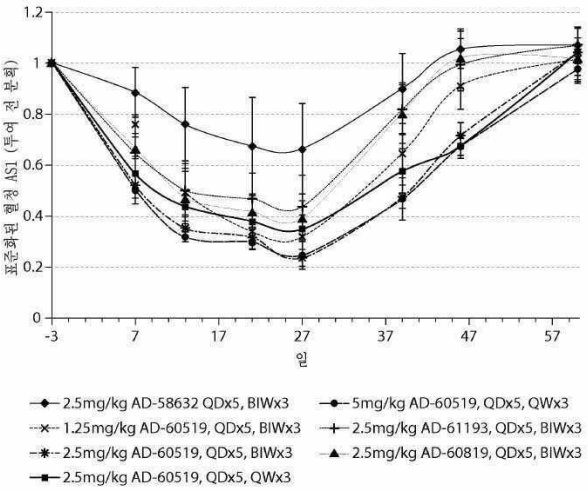
도면48



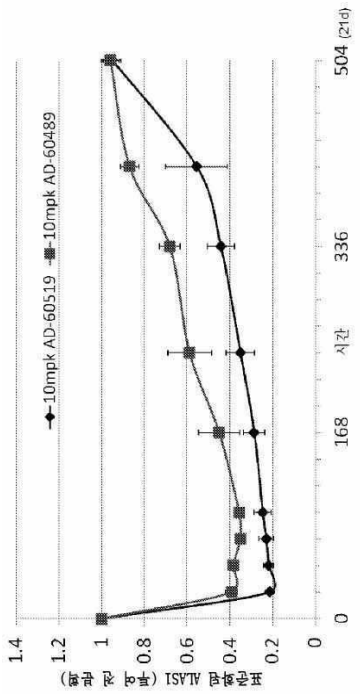
도면49



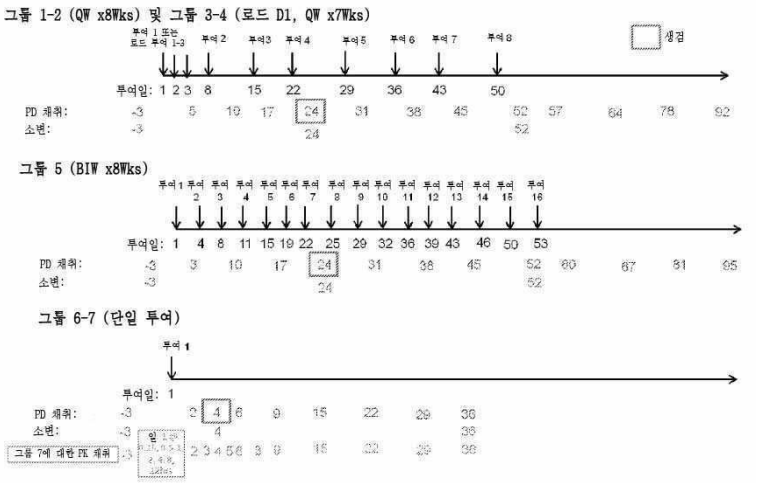
도면50



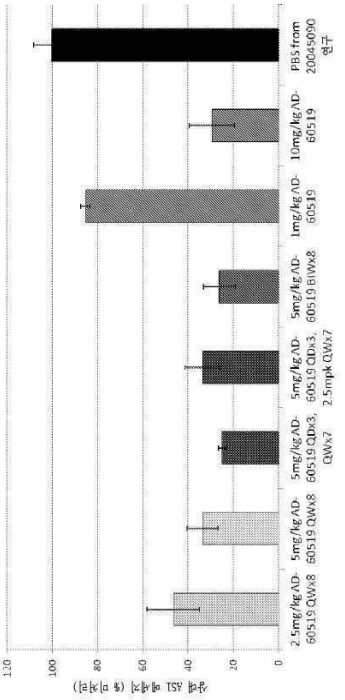
도면51



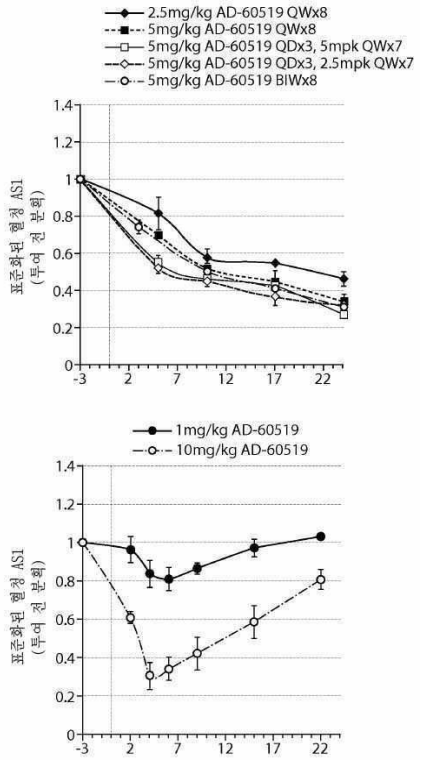
도면52


그룹 1-2 (QW x8Wks) 및 그룹 3-4 (로드 D1, QW x7Wks)
투여 1 또는 로드 투여 1-3
투여 2
투여3
투여 4
투여 5
투여 6
투여 7
투여 8
생검
투여일: 1 2 3 8 15 22 29 36 43 50
PD 채취: -3 5 10 17 24 31 38 45 52 57 64 78 92
소변: -3 24 52
그룹 5 (BIW x8Wks)
투여일: 1 4 8 11 15 19 22 25 29 32 36 39 43 46 50 53
PD 채취: -3 3 10 17 24 31 38 45 52 60 67 81 95
소변: -3 24 52
그룹 6-7 (단일 투여)
투여 1
투여일: 1
PD 채취: -3 2 4 6 9 15 22 29 36
소변: -3 4 36

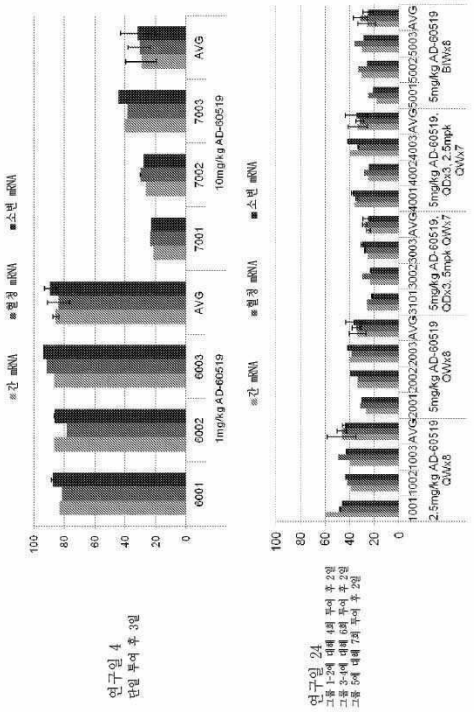
도면53


PBS from 20045090 연구
10mg/kg AD-60519
1mg/kg AD-60519
5mg/kg AD-60519 BIWx8
5mg/kg AD-60519 QDx3, 2.5mpk QWx7
5mg/kg AD-60519 QDx3, QWx7
5mg/kg AD-60519 QWx8
2.5mg/kg AD-60519 QWx8
120
100
80
60
40
20
0

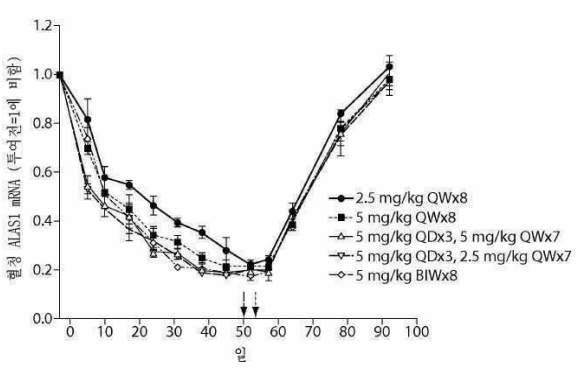
도면54


2.5mg/kg AD-60519 QWx8
5mg/kg AD-60519 QWx8
5mg/kg AD-60519 QDx3, 5mpk QWx7
5mg/kg AD-60519 QDx3, 2.5mpk QWx7
5mg/kg AD-60519 BIWx8
표준화된 혈청 AS1
(투여 전 분획)
1mg/kg AD-60519
10mg/kg AD-60519
표준화된 혈청 AS1
(투여 전 분획)

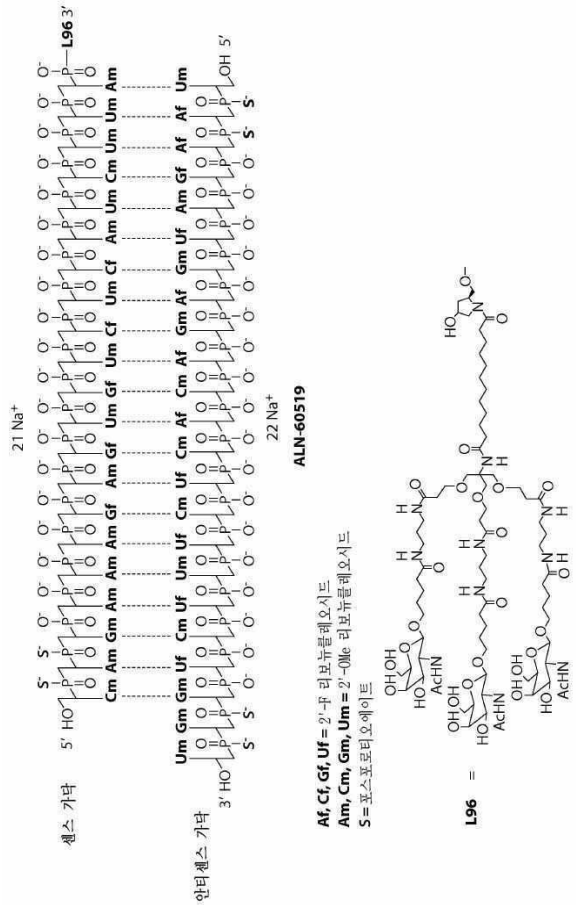
도면55


간 mRNA
혈청 mRNA
소변 mRNA
6001
6002
6003
AVG
1mg/kg AD-60519
7001
7002
7003
AVG
10mg/kg AD-60519
연구일 4
단일 투여 후 3일
2.5mg/kg AD-60519 QWx8
5mg/kg AD-60519 QWx8
5mg/kg AD-60519, QDx3, 5mpk QWx7
5mg/kg AD-60519, QDx3, 2.5mpk QWx7
5mg/kg AD-60519 BIWx8
연구일 24

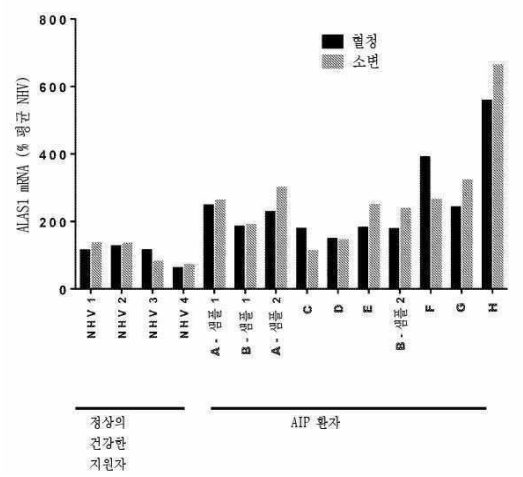
도면56


혈청 ALAS1 mRNA (투여전=1에 비함)
일
2.5 mg/kg QWx8
5 mg/kg QWx8
5 mg/kg QDx3, 5 mg/kg QWx7
5 mg/kg QDx3, 2.5 mg/kg QWx7
5 mg/kg BIWx8

도면57


ALN-60519
21 Na+
22 Na+
센스 가닥
안티센스 가닥
L96
Af, Cf, Gf, Uf = 2'-F 리보뉴클레오시드
Am, Cm, Gm, Um = 2'-OMe 리보뉴클레오시드
S=포스포로티오에이트

도면58



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING EXPRESSION OF THE ALAS1 GENE

<130> A2038-7202WO

<150> US 61/887,288

<151> 2013-10-04

<150> US 61/983,720

<151> 2014-04-24

<160> 5239

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 2407

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc 60

gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct 120

cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatccttgct 180

tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga 240

gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc 300

tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg 360

cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt 420

ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt 480

gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga 540

caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg 600

cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg 660

ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct 720

tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc 780

agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa 840

gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga 900

taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga 960

tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagcacacat 1020

cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg 1080

gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga 1140

cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa 1200

attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt 1260

gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc 1320

aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa 1380

cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct 1440

gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga 1500

tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac 1560

cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggattgggga 1620

tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg 1680

ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc 1740

tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc 1800

tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt 1860

caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gccccagcca 1920

catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat 1980

gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc ggggagaaga 2040

gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga 2100

gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga 2160

gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta 2220

tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca 2280

cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt 2340

aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta 2400

aatggtg 2407

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 2

cuccggccag ugagaaagat t 21

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3

ucuuucucac uggccggagt t 21

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4

uggcagcaca gaugaaucat t 21

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 5

ugauucaucu gugcugccat t 21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 6

caguguggguu agugugaaat t 21

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 7

uuucacacua accacacugt t 21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 8

caucaugcaa aagcaaagat t 21

<210> 9

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 9

ucuuugcuuu ugcaugaugt t 21

<210> 10

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 10

aaagaguguc ucaucuucut t 21

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 11

agaagaugag acacucuuut t 21

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 12
aagagugucu caucuucuut t 21

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 13
aagaagauga gacacucuut t 21
<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 14
ucuguuucca cuuuucagut t 21
<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 15
acugaaaagu ggaaacagat t 21

<210> 16
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 16
acuuuucagu augaucguut t 21
<210> 17
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 17
aacgaucaua cugaaaagut t 21
<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 18

uuucaguaug aucguuucut t 21

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 19

agaaacgauc auacugaaat t 21

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 20

uucaguauga ucguuucuut t 21

<210> 21

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 21

aagaaacgau cauacugaat t 21

<210> 22

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 22

ucaguaugau cguuucuuut t 21

<210> 23

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 23

aaagaaacga ucauacugat t 21

<210> 24

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 24

uaugaucguu ucuuugagat t 21

<210> 25

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 25

ucucaaagaa acgaucauat t 21

<210> 26

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 26
ugaccacacc uaucgaguut t 21
<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 27
aacucgauag gugguggucat t 21

<210> 28
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 28
accacaccua ucgaguuuut t 21
<210> 29
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 29

aaaacucgau agguguggut t 21

<210> 30

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 30

uggcagauga cuauucagat t 21

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 31

ucugaauagu caucugccat t 21

<210> 32

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 32

ucuggugcag uaaugacuat t 21

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 33

uagucauuac ugcaccagat t 21

<210> 34

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 34

ugugggcag uuauggacat t 21

<210> 35

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 35

uguccauaac ugccccacat t 21

<210> 36

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 36

uggacacuuu gaaacaacat t 21

<210> 37

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 37
uguuguuuca aaguguccat t 21
<210> 38
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 38
auauuucugg aacuaguaat t 21
<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 39
uuacuaguuc cagaaauaut t 21

<210> 40
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 40

auuucuggaa cuaguaaaut t 21

<210> 41

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 41

auuuacuagu uccagaaaut t 21

<210> 42

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 42

uuucuggaac uaguaaauut t 21

<210> 43

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 43

aauuuacuag uuccagaaat t 21

<210> 44

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 44

cuggaacuag uaaauuccat t 21

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 45
uggaauuuac uaguuccagt t 21

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 46
ugugagauuu acucugauut t 21
<210> 47
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 47
aaucagagua aaucucacat t 21
<210> 48
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 48
auccaaggga uucgaaacat t 21

<210> 49
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 49
uguuucgaau cccuuggaut t 21
<210> 50
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 50
agccgagugc caaaguacat t 21
<210> 51
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 51

uguacuuugg cacucggcut t 21

<210> 52

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 52

uuugaaacug uccauucaat t 21

<210> 53

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 53

uugaauggac aguuucaaat t 21

<210> 54

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 54

ugauguggcc caugaguuut t 21

<210> 55

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 55

aaacucaugg gccacaucat t 21

<210> 56

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 56

gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 57

uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 58

ccaaaaaugg acaucauuut t 21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 59
aaaugauguc cauuuuuggt t 21
<210> 60
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 60
acgaguucuc ugauugacat t 21

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 61
ugucaaucag agaacucgut t 21
<210> 62
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 62

aagucuguga ugaacuaaut t 21

<210> 63

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 63

auuaguucau cacagacuut t 21

<210> 64

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 64

ugugaugaac uaaugagcat t 21

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 65

ugcucauuag uucaucacat t 21

<210> 66

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 66

uaaugagcag acauaacaut t 21

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 67

auguuauguc ugcucauuat t 21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 68

uuugaaguga ugagugaaat t 21

<210> 69

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 69

uuucacucau cacuucaaat t 21

<210> 70

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 70

aggcuugagc aaguugguat t 21

<210> 71

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 71

uaccaacuug cucaagccut t 21

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 72

ucuucagagu ugucuuuaut t 21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 73

auaaagacaa cucugaagat t 21

<210> 74

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 74

cagaguuguc uuuauaugut t 21

<210> 75

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 75

acauauaaag acaacucugt t 21

<210> 76

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 76

gaguugucuu uauaugugat t 21

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 77

ucacauauaa agacaacuct t 21

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 78

aguugucuuu auaugugaat t 21

<210> 79

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 79

uucacauaua aagacaacut t 21

<210> 80

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 80

uuauauuaaa uuuuaaucut t 21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 81
agauuaaaau uaaauauaat t 21

<210> 82
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 82
aauuuuaauc uauaguaaat t 21
<210> 83
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 83
uuuacuauag auuaaaauut t 21
<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 84
auuuuaaucu auaguaaaat t 21

<210> 85
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 85
uuuuacuaua gauuaaaaut t 21
<210> 86
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 86
aguccuggaa auaaauucut t 21
<210> 87

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 87

agaauuuauu uccaggacut t 21

<210> 88

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 88

cugcccauuc uuaucccgat t 21

<210> 89

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 89

ucgggauaag aaugggcagt t 21

<210> 90

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 90

ccaguguggu uagugugaat t 21

<210> 91

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 91

uucacacuaa ccacacuggt t 21

<210> 92

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 92

gucuggugca guaaugacut t 21

<210> 93

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 93

agucauuacu gcaccagact t 21

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 94

gcacucuugu uuuccucgut t 21

<210> 95

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 95
acgaggaaaa caagagugct t 21
<210> 96
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 96
gaguuuggag caaucaccut t 21

<210> 97
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 97
aggugauugc uccaaacuct t 21
<210> 98
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 98

ggcuugagca aguugguaut t 21

<210> 99

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 99

auaccaacuu gcucaagcct t 21

<210> 100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 100

ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 101

agaacaacag agauuugcct t 21

<210> 102

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 102

ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 103

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 103
agaacaacag agauuugcct t 21
<210> 104
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 104
caaagaccag aaagagugut t 21
<210> 105
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 105
acacucuuuc uggucuuugt t 21
<210> 106
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 106
ggugcaguaa ugacuaccut t 21
<210> 107
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 107
agguagucau uacugcacct t 21
<210> 108
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221
> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 108
cuuguuuucc ucgugcuuut t 21
<210> 109
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 109

aaagcacgag gaaaacaagt t 21

<210> 110

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 110

ggggaucggg auggagucat t 21

<210> 111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 111

ugacuccauc ccgauccct t 21

<210> 112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 112

cuugagcaag uugguaucut t 21

<210> 113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 113

agauaccaac uugcucaagt t 21

<210> 114

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 114

ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 115

aacuuccauc aucuuggggt t 21

<210> 116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 116

ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 117

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 117
aacuuccauc aucuuggggt t 21
<210> 118
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221
> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 118
cucaucuucu ucaagauaat t 21
<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 119
uuaucuugaa gaagaugagt t 21

<210> 120
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 120

ggggcaguua uggacacuut t 21

<210> 121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 121

aaguguccau aacugcccct t 21

<210> 122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 122

gaugccaggc ugugagauut t 21

<210> 123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 123

aaucucacag ccuggcauct t 21

<210> 124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 124

gagacagaug cuaauggaut t 21

<210> 125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 125

auccauuagc aucugucuct t 21

<210> 126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 126

ccccaggcca uuaucauaut t 21

<210> 127

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 127

auaugauaau ggccuggggt t 21

<210> 128

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221
> source

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

<400> 128

cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 129

uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 130

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 130

cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 131

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 131

uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 132

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 132

cuguuuccac uuuucaguat t 21

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 133

uacugaaaag uggaaacagt t 21

<210> 134

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 134

ggacacuuug aaacaacaut t 21

<210> 135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 135

auguuguuuc aaagugucct t 21

<210> 136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 136
cugugagauu uacucugaut t 21
<210> 137
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 137
aucagaguaa aucucacagt t 21
<210> 138
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221
> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 138
cccugugcgg guugcagaut t 21
<210> 139
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 139
aucugcaacc cgcacagggt t 21

<210> 140
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 140
gucuucagag uugucuuuat t 21
<210> 141
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 141
uaaagacaac ucugaagact t 21
<210> 142
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 142

cacugcaagc aaaugcccut t 21

<210> 143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 143

agggcauuug cuugcagugt t 21

<210> 144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 144

cacuuuucag uaugaucgut t 21

<210> 145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 145

acgaucauac ugaaaagugt t 21

<210> 146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 146

ggggcaggug guacuagaat t 21

<210> 147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 147
uucuaguacc accugcccct t 21
<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221
> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 148
ggaaccaugc cuccaugaut t 21
<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 149
aucauggagg caugguucct t 21

<210> 150
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 150
gucugugaug aacuaaugat t 21
<210> 151
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 151
ucauuaguuc aucacagact t 21
<210> 152
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 152

guugucuuua uaugugaaut t 21
<210> 153
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 153

auucacauau aaagacaact t 21

<210> 154

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 154

gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 155

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 155

ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 156

cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 157

aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 158

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221

> source

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

<400> 158

gggcaggugg uacuagaaat t 21

<210> 159

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 159

uuucuaguac caccugccct t 21

<210> 160

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 160

gucccaaga uuguggcaut t 21

<210> 161

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 161

augccacaau cuuggggact t 21

<210> 162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 162

cuaaugagca gacauaacat t 21

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 163

uguuaugucu gcucauuagt t 21

<210> 164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 164

gccccagugu gguuagugut t 21

<210> 165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 165

acacuaacca cacuggggct t 21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 166

gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 167

uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221

> source

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

<400> 168

ggcagguggu acuagaaaut t 21

<210> 169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 169
auuucuagua ccaccugcct t 21

<210> 170
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 170
gugauguggc ccaugaguut t 21
<210> 171
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 171
aacucauggg ccacaucact t 21
<210> 172
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 172

caagcaauca auuacccuat t 21

<210> 173
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 173
uaggguaauu gauugcuugt t 21
<210> 174
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 174
cccagugugg uuagugugat t 21
<210> 175
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 175

ucacacuaac cacacugggt t 21

<210> 176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 176

gaccacaccu aucgaguuut t 21

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 177

aaacucgaua gguguggguct t 21

<210> 178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221
> source

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

<400> 178

gaacuaguaa auuccaugut t 21

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 179

acauggaauu uacuaguuct t 21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 180
caugaguuug gagcaaucat t 21
<210> 181
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 181
ugauugcucc aaacucaugt t 21
<210> 182
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 182

ccccagauga ugaacuacut t 21
<210> 183
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 183
aguaguucau caucuggggt t 21
<210> 184
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 184
gcccauucuu aucccgagut t 21
<210> 185
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 185
acucgggaua agaaugggct t 21
<210> 186
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 186

ccuccaugau ccaagggaut t 21

<210> 187

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 187

aucccuugga ucauggaggt t 21

<210> 188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221
> source

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

<400> 188

gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 189

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 189

uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 190

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 190

augccaaaaa uggacaucat t 21

<210> 191

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

<400> 191

ugauguccau uuuuggcaut t 21

<210> 192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

cuccggccag ugagaaaga 19

<210> 193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

ucuuucucac uggccggag 19

<210> 194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

uggcagcaca gaugaauca 19

<210> 195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

ugauucaucu gugcugcca 19

<210> 196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

caguguggguu agugugaaa 19

<210> 197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

uuucacacua accacacug 19

<210> 198

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

caucaugcaa aagcaaaga 19

<210> 199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

ucuuugcuuu ugcaugaug 19

<210> 200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

aaagaguguc ucaucuucu 19

<210> 201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

agaagaugag acacucuuu 19

<210> 202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

aagaagauga gacacucuu 19

<210> 204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

ucuguuucca cuuuucagu 19

<210> 205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

acugaaaagu ggaaacaga 19

<210> 206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

acuuuucagu augaucguu 19

<210> 207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

aacgaucaua cugaaaagu 19

<210> 208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

uuucaguaug aucguuucu 19

<210> 209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

agaaacgauc auacugaaa 19

<210> 210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

uucaguauga ucguuucuu 19

<210> 211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

aagaaacgau cauacugaa 19

<210> 212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

ucaguaugau cguuucuuu 19

<210> 213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

aaagaaacga ucauacuga 19

<210> 214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

uaugaucguu ucuuugaga 19

<210> 215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

ucucaaagaa acgaucaua 19

<210> 216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

ugaccacacc uaucgaguu 19

<210> 217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

aacucgauag gugugguca 19

<210> 218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

accacaccua ucgaguuuu 19

<210> 219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

aaaacucgau agguguggu 19

<210> 220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

uggcagauga cuauucaga 19

<210> 221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

ucugaauagu caucugcca 19

<210> 222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

ucuggugcag uaaugacua 19

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

uagucauuac ugcaccaga 19

<210> 224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

uguggggcag uuauggaca 19

<210> 225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

uguccauaac ugccccaca 19

<210> 226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

uggacacuuu gaaacaaca 19

<210> 227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

uguuguuuca aagugucca 19

<210> 228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

auauuucugg aacuaguaa 19

<210> 229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

uuacuaguuc cagaaauau 19

<210> 230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

auuucuggaa cuaguaaau 19

<210> 231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

auuuacuagu uccagaaau 19

<210> 232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

uuucuggaac uaguaaauu 19

<210> 233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

aauuuacuag uuccagaaa 19

<210> 234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

cuggaacuag uaaauucca 19

<210> 235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

uggaauuuac uaguuccag 19

<210> 236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

ugugagauuu acucugauu 19

<210> 237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

aaucagagua aaucucaca 19

<210> 238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

auccaaggga uucgaaaca 19

<210> 239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

uguuucgaau cccuuggau 19

<210> 240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

agccgagugc caaaguaca 19

<210> 241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

uguacuuugg cacucggcu 19

<210> 242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

uuugaaacug uccauucaa 19

<210> 243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

uugaauggac aguuucaaa 19

<210> 244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

ugauguggcc caugaguuu 19

<210> 245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

aaacucaugg gccacauca 19

<210> 246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

ccaaaaaugg acaucauuu 19

<210> 249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

aaaugauguc cauuuuugg 19

<210> 250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

acgaguucuc ugauugaca 19

<210> 251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

ugucaaucag agaacucgu 19

<210> 252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

aagucuguga ugaacuaau 19

<210> 253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

auuaguucau cacagacuu 19

<210> 254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

ugugaugaac uaaugagca 19

<210> 255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

ugcucauuag uucaucaca 19

<210> 256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

uaaugagcag acauaacau 19

<210> 257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

auguuauguc ugcucauua 19

<210> 258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

uuugaaguga ugagugaaa 19

<210> 259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

uuucacucau cacuucaaa 19

<210> 260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

aggcuugagc aaguuggua 19

<210> 261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

uaccaacuug cucaagccu 19

<210> 262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

ucuucagagu ugucuuuau 19

<210> 263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

auaaagacaa cucugaaga 19

<210> 264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

cagaguuguc uuuauaugu 19

<210> 265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

acauauaaag acaacucug 19

<210> 266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

gaguugucuu uauauguga 19

<210> 267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

ucacauauaa agacaacuc 19

<210> 268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

aguugucuuu auaugugaa 19

<210> 269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

uucacauaua aagacaacu 19

<210> 270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

uuauauuaaa uuuuaaucu 19

<210> 271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

agauuaaaau uuaauauaa 19

<210> 272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

aauuuuaauc uauaguaaa 19

<210> 273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

uuuacuauag auuaaaauu 19

<210> 274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 274

auuuuaaucu auaguaaaa 19

<210> 275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

uuuuacuaua gauuaaaau 19

<210> 276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

aguccuggaa auaaauucu 19

<210> 277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

agaauuuauu uccaggacu 19

<210> 278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

cugcccauuc uuaucccga 19

<210> 279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

ucgggauaag aaugggcag 19

<210> 280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

ccaguguggu uagugugaa 19

<210> 281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

uucacacuaa ccacacugg 19

<210> 282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 282

gucuggugca guaaugacu 19

<210> 283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 283

agucauuacu gcaccagac 19

<210> 284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 284

gcacucuugu uuuccucgu 19

<210> 285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 285

acgaggaaaa caagagugc 19

<210> 286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

gaguuuggag caaucaccu 19

<210> 287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

aggugauugc uccaaacuc 19

<210> 288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

ggcuugagca aguugguau 19

<210> 289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

auaccaacuu gcucaagcc 19

<210> 290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

agaacaacag agauuugcc 19

<210> 292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 293

agaacaacag agauuugcc 19

<210> 294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 294

caaagaccag aaagagugu 19

<210> 295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 295

acacucuuuc uggucuuug 19

<210> 296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

ggugcaguaa ugacuaccu 19

<210> 297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

agguagucau uacugcacc 19

<210> 298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

cuuguuuucc ucgugcuuu 19

<210> 299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

aaagcacgag gaaaacaag 19

<210> 300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

ggggaucggg auggaguca 19

<210> 301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

ugacuccauc ccgaucccc 19

<210> 302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

cuugagcaag uugguaucu 19

<210> 303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

agauaccaac uugcucaag 19

<210> 304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

cucaucuucu ucaagauaa 19

<210> 309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

uuaucuugaa gaagaugag 19

<210> 310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

ggggcaguua uggacacuu 19

<210> 311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

aaguguccau aacugcccc 19

<210> 312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

gaugccaggc ugugagauu 19

<210> 313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

aaucucacag ccuggcauc 19

<210> 314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

gagacagaug cuaauggau 19

<210> 315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

auccauuagc aucugucuc 19

<210> 316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

ccccaggcca uuaucauau 19

<210> 317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

auaugauaau ggccugggg 19

<210> 318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

uguugguagu guacugcug 19

<210> 320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

uguugguagu guacugcug 19

<210> 322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

cuguuuccac uuuucagua 19

<210> 323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

uacugaaaag uggaaacag 19

<210> 324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

ggacacuuug aaacaacau 19

<210> 325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

auguuguuuc aaagugucc 19

<210> 326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

cugugagauu uacucugau 19

<210> 327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

aucagaguaa aucucacag 19

<210> 328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

cccugugcgg guugcagau 19

<210> 329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

aucugcaacc cgcacaggg 19

<210> 330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

gucuucagag uugucuuua 19

<210> 331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 331

uaaagacaac ucugaagac 19

<210> 332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

cacugcaagc aaaugcccu 19

<210> 333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

agggcauuug cuugcagug 19

<210> 334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

cacuuuucag uaugaucgu 19

<210> 335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

acgaucauac ugaaaagug 19

<210> 336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

ggggcaggug guacuagaa 19

<210> 337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

uucuaguacc accugcccc 19

<210> 338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

aucauggagg caugguucc 19

<210> 340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

gucugugaug aacuaauga 19

<210> 341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

ucauuaguuc aucacagac 19

<210> 342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

guugucuuua uaugugaau 19

<210> 343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 343

auucacauau aaagacaac 19

<210> 344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

gcagcacaga ugaaucaga 19

<210> 345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

ucugauucau cugugcugc 19

<210> 346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

cuuuucagua ugaucguuu 19

<210> 347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 347

aaacgaucau acugaaaag 19

<210> 348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

gggcaggugg uacuagaaa 19

<210> 349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

uuucuaguac caccugccc 19

<210> 350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 350

gucccaaga uuguggcau 19

<210> 351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 351

augccacaau cuuggggac 19

<210> 352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 352

cuaaugagca gacauaaca 19

<210> 353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 353

uguuaugucu gcucauuag 19

<210> 354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 354

gccccagugu gguuagugu 19

<210> 355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

acacuaacca cacuggggc 19

<210> 356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

gaucguuucu uugagaaaa 19

<210> 357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

uuuucucaaa gaaacgauc 19

<210> 358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

ggcagguggu acuagaaau 19

<210> 359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

auuucuagua ccaccugcc 19

<210> 360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

gugauguggc ccaugaguu 19

<210> 361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

aacucauggg ccacaucac 19

<210> 362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 362

caagcaauca auuacccua 19

<210> 363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 363

uaggguaauu gauugcuug 19

<210> 364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 364

cccagugugg uuaguguga 19

<210> 365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 365

ucacacuaac cacacuggg 19

<210> 366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

gaccacaccu aucgaguuu 19

<210> 367

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

aaacucgaua gguguggguc 19

<210> 368

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

gaacuaguaa auuccaugu 19

<210> 369

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

acauggaauu uacuaguuc 19

<210> 370

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

caugaguuug gagcaauca 19

<210> 371

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 371

ugauugcucc aaacucaug 19

<210> 372

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

ccccagauga ugaacuacu 19

<210> 373

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

aguaguucau caucugggg 19

<210> 374

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 375

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

acucgggaua agaaugggc 19

<210> 376

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 377

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 377

aucccuugga ucauggagg 19

<210> 378

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 378

gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 379

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 379

uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 380

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 380

augccaaaaa uggacauca 19

<210> 381

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 382

<211> 2458

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 382

cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcggtcac tcccgctgta tattaaggcg 60

ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccgg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt 120

ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc 180

cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac 240

cctgctggac cccttcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc 300

taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca 360

ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttgttcgc cgctgcccat tcttatcccg 420

agtccccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg 480

ccccaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt 540

acactaccaa cagatcaaag aaacccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc 600

caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc 660

tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc 720

acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga 780

tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt 840

ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat 900

catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc 960

tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga 1020

ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga 1080

tgactattca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta 1140

cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca 1200

tggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt 1260

agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt 1320

tgtggccaat gactcaaccc tcttcaccct ggctaagatg atgccaggct gtgagattta 1380

ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa 1440

gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgaccc 1500

ctcagtcccc aagattgtgg catttgaaac tgtccattca atggatgggg cggtgtgccc 1560

actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttggagca atcaccttcg tggatgaggt 1620

ccacgcagtg gggctttatg gggctcgagg cggagggatt ggggatcggg atggagtcat 1680

gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttgtg ttggagggta 1740

catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt 1800

caccacctct ctgccaccca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa 1860

gagcgctgag ggacgggtgc ttcgccgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca 1920

gatgctaatg gatgccggcc tccctgttgt ccactgcccc agccacatca tccctgtgcg 1980

ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat 2040

ctacgtgcaa gcaatcaatt accctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc 2100

ccccacccct caccacacac cccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtcac 2160

atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgca acttctgcag 2220

gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag 2280

caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa ccccaggcca 2340

ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt 2400

ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa 2458

<210> 383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 383

cugugaaauu uacucugaut t 21

<210> 384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 384

aucagaguaa auuucacagt t 21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 385

aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 386

uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 387

acauaguagc cagaauuguc u 21

<210> 388

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 388

agacaauucu ggcuacuaug ugg 23

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 389

aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 390

uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 391

caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 392

augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 393

uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 394

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 394

uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 395

ggcugugaga uuuacucuga u 21

<210> 396

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 396

aucagaguaa aucucacagc cug 23

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 397

ugccaaaaau ggacaucauu u 21

<210> 398

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 398

aaaugauguc cauuuuuggc aug 23

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 399

augauccaag ggauucgaaa c 21

<210> 400

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

guuucgaauc ccuuggauca ugg 23

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 402

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 402

gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 403

cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 404

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 404

uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 405

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 405

ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 406

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 408

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 408

uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 409

uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 410

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 410

caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 411

gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 412

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 412

gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 413

uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 414

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 414

cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 415

caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 416

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 417

ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 418

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 418

ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 419

gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 420

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 420

aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 422

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 422

gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 423

aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 424

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 424

agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 425

cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 426

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 426

aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 427

accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 428

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 428

agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 429

gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 430

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 430

guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 431

agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 432

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 432

augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 433

aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 434

uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 435

aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 436

gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 437

uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 438

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 438

ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 439

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 439

gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 440

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 440

ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 441

aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 442

cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 443

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 443

acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 444

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 444

auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 445

gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 446

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 446

uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 447

auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 448

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 448

ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 449

cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 450

uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 451

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 452

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 452

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 453

augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 454

uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 455

gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 456

guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 457

cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 458

uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 459

uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 460

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 460

uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 461

gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 462

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 462

ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 463

gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 464

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 464

gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 465

uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 466

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 466

aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 467

auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 468

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 468

gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 469

ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 470

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 470

auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 471

aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 472

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 472

aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 473

ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 474

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 474

caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 475

uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 476

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 476

aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 477

aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 478

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 478

uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 479

cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 480

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 480

gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 481

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 481

gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 482

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 482

acucgggaua agaaugggc 19

<210> 483

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 483

caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 484

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 484

ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 485

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 485

cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 486

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 486

agaugagaca cucuuucug 19

<210> 487

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 487

agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 488

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 488

aagaugagac acucuuucu 19

<210> 489

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 489

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 490

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 490

aagaagauga gacacucuu 19

<210> 491

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 491

cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 492

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 492

ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 493

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 493

ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 494

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 494

aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 495

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 495

ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 496

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 496

aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 497

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 497

ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 498

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 498

aucauggagg caugguucc 19

<210> 499

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 499

gccuccauga uccaaggga 19

<210> 500

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 500

ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 501

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 502

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 502

aucccuugga ucauggagg 19

<210> 503

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 503

cuccaugauc caagggauu 19

<210> 504

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 504

aaucccuugg aucauggag 19

<210> 505

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 505

gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 506

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 506

uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 507

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 507

augccaaaaa uggacauca 19

<210> 508

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 508

ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 509

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 509

ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 510

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 510

augaugucca uuuuuggca 19

<210> 511

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 511

cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 512

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 512

auccgcacag acuccaggg 19

<210> 513

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 513

uggagucugu gcggauccu 19

<210> 514

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 514

aggauccgca cagacucca 19

<210> 515

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 515

caucaucccu gugcggguu 19

<210> 516

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 516

aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 517

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 517

ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 518

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 518

uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 519

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 519

ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 520

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 520

ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 521

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 521

cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 522

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 522

uggacucggg auaagaaug 19

<210> 523

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 523

ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 524

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 524

auuccaucau cuuggggca 19

<210> 525

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 525

ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 526

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 526

uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 527

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 527

gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 528

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 528

uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 529

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 529

cacccacggg ugugуggga 19

<210> 530

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 530

ucccacacac ccgugggug 19

<210> 531

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 531

acccacgggu gugugggga 19

<210> 532

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 532

uccccacaca cccgugggu 19

<210> 533

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 533

cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 534

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 534

uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 535

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 535

cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 536

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

uaucaucuua gccagggug 19

<210> 537

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 537

acccuggcua agaugauga 19

<210> 538

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 538

ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 539

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 539

gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 540

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 540

uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 541

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 541

gaaacugucc auucaauga 19

<210> 542

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 542

ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 543

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 543

uggagcccug gagucugua 19

<210> 544

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 544

uacagacucc agggcucca 19

<210> 545

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 545

ggagucugug cggauccua 19

<210> 546

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 546

uaggauccgc acagacucc 19

<210> 547

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 547

cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 548

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 548

uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 549

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 549

aucaucccug ugcggguua 19

<210> 550

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 550

uaacccgcac agggaugau 19

<210> 551

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 551

ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 552

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 552

ucaacccgca cagggauga 19

<210> 553

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 553

uauauuaagg cgccggcga 19

<210> 554

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 554

ucgccggcgc cuuaauaua 19

<210> 555

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 555

auauuaaggc gccggcgau 19

<210> 556

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 556

aucgccggcg ccuuaauau 19

<210> 557

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 557

uauuaaggcg ccggcgauc 19

<210> 558

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 558

gaucgccggc gccuuaaua 19

<210> 559

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 559

auuaaggcgc cggcgaucg 19

<210> 560

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 560

cgaucgccgg cgccuuaau 19

<210> 561

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 561

uuaaggcgcc ggcgaucgc 19

<210> 562

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 562

gcgaucgccg gcgccuuaa 19

<210> 563

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 563

uaaggcgccg gcgaucgcg 19

<210> 564

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 564

cgcgaucgcc ggcgccuua 19

<210> 565

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 565

aaggcgccgg cgaucgcgg 19

<210> 566

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 566

ccgcgaucgc cggcgccuu 19

<210> 567

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 567

aggcgccggc gaucgcggc 19

<210> 568

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 568

gccgcgaucg ccggcgccu 19

<210> 569

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 569

ggcgccggcg aucgcggcc 19

<210> 570

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 570

ggccgcgauc gccggcgcc 19

<210> 571

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 571

gcgccggcga ucgcggccu 19

<210> 572

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 572

aggccgcgau cgccggcgc 19

<210> 573

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 573

cgccggcgau cgcggccug 19

<210> 574

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 574

caggccgcga ucgccggcg 19

<210> 575

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 575

cuugagugcc cgccuccuu 19

<210> 576

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 576

aaggaggcgg gcacucaag 19

<210> 577

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 577

uugagugccc gccuccuuc 19

<210> 578

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 578

gaaggaggcg ggcacucaa 19

<210> 579

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 579

ugagugcccg ccuccuucg 19

<210> 580

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 580

cgaaggaggc gggcacuca 19

<210> 581

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

gagugcccgc cuccuucgc 19

<210> 582

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 582

gcgaaggagg cgggcacuc 19

<210> 583

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 583

agugcccgcc uccuucgcc 19

<210> 584

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 584

ggcgaaggag gcgggcacu 19

<210> 585

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 585

gugcccgccu ccuucgccg 19

<210> 586

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 586

cggcgaagga ggcgggcac 19

<210> 587

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 587

ugcccgccuc cuucgccgc 19

<210> 588

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 588

gcggcgaagg aggcgggca 19

<210> 589

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 589

gcccgccucc uucgccgcc 19

<210> 590

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 590

ggcggcgaag gaggcgggc 19

<210> 591

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 591

cccgccuccu ucgccgccg 19

<210> 592

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 592

cggcggcgaa ggaggcggg 19

<210> 593

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 593

ccgccuccuu cgccgccgc 19

<210> 594

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 594

gcggcggcga aggaggcgg 19

<210> 595

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 595

cgccuccuuc gccgccgcc 19

<210> 596

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 596

ggcggcggcg aaggaggcg 19

<210> 597

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 597

gccuccuucg ccgccgccu 19

<210> 598

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 598

aggcggcggc gaaggaggc 19

<210> 599

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 599

ccuccuucgc cgccgccuc 19

<210> 600

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 600

gaggcggcgg cgaaggagg 19

<210> 601

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

cgcugcccau ucuuauccc 19

<210> 602

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 602

gggauaagaa ugggcagcg 19

<210> 603

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 603

gcugcccauu cuuaucccg 19

<210> 604

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 604

cgggauaaga augggcagc 19

<210> 605

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 605

ugcccauucu uaucccgag 19

<210> 606

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 606

cucgggauaa gaaugggca 19

<210> 607

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 607

cccauucuua ucccgaguc 19

<210> 608

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 608

gacucgggau aagaauggg 19

<210> 609

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 609

ccauucuuau cccgagucc 19

<210> 610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 610

ggacucggga uaagaaugg 19

<210> 611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 611

cauucuuauc ccgaguccc 19

<210> 612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 612

gggacucggg auaagaaug 19

<210> 613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 613

auucuuaucc cgagucccc 19

<210> 614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 614

ggggacucgg gauaagaau 19

<210> 615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 615

uucuuauccc gagucccccc 19

<210> 616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 616

gggggacucg ggauaagaa 19

<210> 617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 617

ucuuaucccg agucccccа 19

<210> 618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 618

ugggggacuc gggauaaga 19

<210> 619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 619

cuuaucccga gucccccag 19

<210> 620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 620

cuggggggacu cgggauaag 19

<210> 621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 621

uuaucccgag ucccccagg 19

<210> 622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 622

ccuggggggac ucgggauaa 19

<210> 623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 623

uaucccgagu cccccaggc 19

<210> 624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 624

gccuggggga cucgggaua 19

<210> 625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 625

aucccgaguc ccccaggcc 19

<210> 626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 626

ggccuggggg acucgggau 19

<210> 627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 627

ucccgagucc cccaggccu 19

<210> 628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 628

aggccugggg gacucggga 19

<210> 629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 629

cccgagucc ccaggccuu 19

<210> 630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 630

aaggccuggg ggacucggg 19

<210> 631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 631

ccgagucccc caggccuuu 19

<210> 632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 632

aaaggccugg gggacucgg 19

<210> 633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 633

cgagucccccc aggccuuuc 19

<210> 634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 634

gaaaggccug ggggacucg 19

<210> 635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 635

gagucccccca ggccuuucu 19

<210> 636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 636

agaaaggccu gggggacuc 19

<210> 637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 637

aguccccccag gccuuucug 19

<210> 638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 638

cagaaaggcc ugggggacu 19

<210> 639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 639

gucccccagg ccuuucugc 19

<210> 640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 640

gcagaaaggc cugggggac 19

<210> 641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

ucccccaggc cuuucugca 19

<210> 642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 642

ugcagaaagg ccugggggа 19

<210> 643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 643

cccccaggcc uuucugcag 19

<210> 644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 644

cugcagaaag gccuggggg 19

<210> 645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 645

ccccaggccu uucugcaga 19

<210> 646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 646

ucugcagaaa ggccuggggg 19

<210> 647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 647

cccaggccuu ucugcagaa 19

<210> 648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 648

uucugcagaa aggccuggg 19

<210> 649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 649

ccaggccuuu cugcagaaa 19

<210> 650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 650

uuucugcaga aaggccugg 19

<210> 651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 651

caggccuuuc ugcagaaag 19

<210> 652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 652

cuuucugcag aaaggccug 19

<210> 653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 653

aggccuuucu gcagaaagc 19

<210> 654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 654

gcuuucugca gaaaggccu 19

<210> 655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 655

ggccuuucug cagaaagca 19

<210> 656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 656

ugcuuucugc agaaaggcc 19

<210> 657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 657

gccuuucugc agaaagcag 19

<210> 658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 658

cugcuuucug cagaaaggc 19

<210> 659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 659

ccuuucugca gaaagcagg 19

<210> 660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 660

ccugcuuucu gcagaaagg 19

<210> 661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 661

cuuucugcag aaagcaggc 19

<210> 662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 662

gccugcuuuc ugcagaaag 19

<210> 663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 663

uuucugcaga aagcaggca 19

<210> 664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 664

ugccugcuuu cugcagaaa 19

<210> 665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 665

uucugcagaa agcaggcaa 19

<210> 666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 666

uugccugcuu ucugcagaa 19

<210> 667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 667

ucugcagaaa gcaggcaaa 19

<210> 668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 668

uuugccugcu uucugcaga 19

<210> 669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 669

cugcagaaag caggcaaau 19

<210> 670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 670

auuugccugc uuucugcag 19

<210> 671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 671

ugcagaaagc aggcaaauc 19

<210> 672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 672

gauuugccug cuuucugca 19

<210> 673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 673

gcagaaagca ggcaaaucu 19

<210> 674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 674

agauuugccu gcuuucugc 19

<210> 675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 675

cagaaagcag gcaaaucuc 19

<210> 676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 676

gagauuugcc ugcuuucug 19

<210> 677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 677

agaaagcagg caaaucucu 19

<210> 678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 678

agagauuugc cugcuuucu 19

<210> 679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

gaaagcaggc aaaucucug 19

<210> 680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 680

cagagauuug ccugcuuuc 19

<210> 681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 681

aaagcaggca aaucucugu 19

<210> 682

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 682

acagagauuu gccugcuuu 19

<210> 683

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 683

aagcaggcaa aucucuguu 19

<210> 684

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 684

aacagagauu ugccugcuu 19

<210> 685

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 685

agcaggcaaa ucucuguug 19

<210> 686

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 686

caacagagau uugccugcu 19

<210> 687

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 687

gcaggcaaau cucuguugu 19

<210> 688

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 688

acaacagaga uuugccugc 19

<210> 689

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 689

caggcaaauc ucuguuguu 19

<210> 690

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 690

aacaacagag auuugccug 19

<210> 691

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 691

aggcaaaucu cuguuguuc 19

<210> 692

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 692

gaacaacaga gauuugccu 19

<210> 693

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 693

gcaaaucucu guuguucua 19

<210> 694

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 694

uagaacaaca gagauuugc 19

<210> 695

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 695

caaaucucug uuguucuau 19

<210> 696

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 696

auagaacaac agagauuug 19

<210> 697

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 697

aaaucucugu uguucuaug 19

<210> 698

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 698

cauagaacaa cagagauuu 19

<210> 699

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 699

aaucucuguu guucuaugc 19

<210> 700

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 700

gcauagaaca acagagauu 19

<210> 701

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 701

aucucuguug uucuaugcc 19

<210> 702

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 702

ggcauagaac aacagagau 19

<210> 703

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 703

ucucuguugu ucuaugccc 19

<210> 704

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 704

gggcauagaa caacagaga 19

<210> 705

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 705

cucuguuguu cuaugccca 19

<210> 706

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 706

ugggcauaga acaacagag 19

<210> 707

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 707

ucuguuguuc uaugcccaa 19

<210> 708

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 708

uugggcauag aacaacaga 19

<210> 709

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 709

cuguuguucu augcccaaa 19

<210> 710

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 710

uuugggcaua gaacaacag 19

<210> 711

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 711

uguuguucua ugcccaaaa 19

<210> 712

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 712

uuuugggcau agaacaaca 19

<210> 713

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 713

guuguucuau gcccaaaac 19

<210> 714

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 714

guuuugggca uagaacaac 19

<210> 715

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 715

uuguucuaug cccaaaacu 19

<210> 716

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 716

aguuuugggc auagaacaa 19

<210> 717

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 717

uguucuaugc ccaaaacug 19

<210> 718

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 718

caguuuuggg cauagaaca 19

<210> 719

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 719

guucuaugcc caaaacugc 19

<210> 720

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 720

gcaguuuugg gcauagaac 19

<210> 721

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 721

uucuaugccc aaaacugcc 19

<210> 722

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 722

ggcaguuuug ggcauagaa 19

<210> 723

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 723

ucuaugccca aaacugccc 19

<210> 724

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 724

gggcaguuuu gggcauaga 19

<210> 725

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 725

cuaugcccaa aacugcccc 19

<210> 726

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 726

ggggcaguuu ugggcauag 19

<210> 727

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 727

uaugcccaaa acugcccca 19

<210> 728

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 728

uggggcaguu uuggggcaua 19

<210> 729

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 729

augcccaaaa cugccccaa 19

<210> 730

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 730

uuggggcagu uuuggggcau 19

<210> 731

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 731

ugcccaaaac ugccccaag 19

<210> 732

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 732

cuuggggcag uuuuggggca 19

<210> 733

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 733

gcccaaaacu gccccaaga 19

<210> 734

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 734

ucuuggggca guuuugggc 19

<210> 735

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 735

cccaaaacug ccccaagau 19

<210> 736

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 736

aucuuggggc aguuuuggg 19

<210> 737

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 737

ccaaaacugc cccaagaug 19

<210> 738

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 738

caucuugggg caguuuugg 19

<210> 739

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 739

aaaacugccc caagaugau 19

<210> 740

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 740

aucaucuugg ggcaguuuu 19

<210> 741

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 741

aaacugcccc aagaugaug 19

<210> 742

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 742

caucaucuug gggcaguuu 19

<210> 743

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 743

aacugcccca agaugaugg 19

<210> 744

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 744

ccaucaucuu ggggcaguu 19

<210> 745

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 745

acugccccaa gaugaugga 19

<210> 746

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 746

uccaucaucu uggggcagu 19

<210> 747

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 747

cugccccaag augauggaa 19

<210> 748

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 748

uuccaucauc uuggggcag 19

<210> 749

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 749

ugccccaaga ugauggaag 19

<210> 750

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 750

cuuccaucau cuuggggca 19

<210> 751

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 751

gccccaagau gauggaagu 19

<210> 752

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 752

acuuccauca ucuuggggc 19

<210> 753

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 753

cccaagauga uggaaguug 19

<210> 754

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 754

caacuuccau caucuuggg 19

<210> 755

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 755

ccaagaugau ggaaguugg 19

<210> 756

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 756

ccaacuucca ucaucuugg 19

<210> 757

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 757

caagaugaug gaaguuggg 19

<210> 758

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 758

cccaacuucc aucaucuug 19

<210> 759

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 759

aagaugaugg aaguugggg 19

<210> 760

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 760

ccccaacuuc caucaucuu 19

<210> 761

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 761

agaugaugga aguuggggc 19

<210> 762

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 762

gccccaacuu ccaucaucu 19

<210> 763

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 763

gaugauggaa guuggggcc 19

<210> 764

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 764

ggccccaacu uccaucauc 19

<210> 765

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 765

augauggaag uuggggcca 19

<210> 766

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 766

uggccccaac uuccaucau 19

<210> 767

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 767

ugauggaagu uggggccaa 19

<210> 768

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 768

uuggccccaa cuuccauca 19

<210> 769

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 769

gauggaaguu ggggccaag 19

<210> 770

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 770

cuuggcccca acuuccauc 19

<210> 771

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 771

auggaaguug gggccaagc 19

<210> 772

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 772

gcuuggcccc aacuuccau 19

<210> 773

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 773

uggaaguugg ggccaagcc 19

<210> 774

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 774

ggcuuggccc caacuucca 19

<210> 775

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 775

ggaaguuggg gccaagcca 19

<210> 776

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 776

uggcuuggcc ccaacuucc 19

<210> 777

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 777

gaaguugggg ccaagccag 19

<210> 778

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 778

cuggcuuggc cccaacuuc 19

<210> 779

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 779

aaguuggggc caagccagc 19

<210> 780

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 780

gcuggcuugg ccccaacuu 19

<210> 781

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 781

aguuggggcc aagccagcc 19

<210> 782

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 782

ggcuggcuug gccccaacu 19

<210> 783

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 783

guuggggcca agccagccc 19

<210> 784

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 784

gggcuggcuu ggccccaac 19

<210> 785

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 785

uuggggccaa gccagcccc 19

<210> 786

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 786

ggggcuggcu uggccccaa 19

<210> 787

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 787

uggggccaag ccagccccu 19

<210> 788

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 788

aggggcuggc uuggcccca 19

<210> 789

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 789

ggggccaagc cagccccuc 19

<210> 790

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 790

gaggggcugg cuuggcccc 19

<210> 791

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 791

gggccaagcc agccccucg 19

<210> 792

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 792

cgaggggcug gcuuggccc 19

<210> 793

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 793

ggccaagcca gccccucgg 19

<210> 794

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 794

ccgaggggcu ggcuuggcc 19

<210> 795

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 795

gccaagccag ccccucgggg 19

<210> 796

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 796

cccgaggggc uggcuuggc 19

<210> 797

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 797

ccaagccagc cccucgggc 19

<210> 798

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 798

gcccgagggg cuggcuugg 19

<210> 799

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 799

caagccagcc ccucgggca 19

<210> 800

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 800

ugcccgaggg gcuggcuug 19

<210> 801

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 801

aagccagccc cucgggcau 19

<210> 802

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 802

augcccgagg ggcuggcuu 19

<210> 803

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 803

agccagcccc ucgggcauu 19

<210> 804

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 804

aaugcccgag gggcuggcu 19

<210> 805

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 805

gccagccccu cgggcauug 19

<210> 806

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 806

caaugcccga ggggcuggc 19

<210> 807

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 807

ccagccccuc gggcauugu 19

<210> 808

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 808

acaaugcccg aggggcugg 19

<210> 809

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 809

cagccccucg ggcauuguc 19

<210> 810

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 810

gacaaugccc gaggggcug 19

<210> 811

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 811

agccccucgg gcauugucc 19

<210> 812

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 812

ggacaaugcc cgaggggcu 19

<210> 813

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 813

gccccucggg cauugucca 19

<210> 814

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 814

uggacaaugc ccgaggggc 19

<210> 815

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 815

ccccucgggc auuguccac 19

<210> 816

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 816

guggacaaug cccgagggg 19

<210> 817

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 817

cccucgggca uuguccacu 19

<210> 818

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 818

aguggacaau gcccgaggg 19

<210> 819

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 819

ccucgggcau uguccacug 19

<210> 820

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 820

caguggacaa ugcccgagg 19

<210> 821

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 821

cucgggcauu guccacugc 19

<210> 822

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 822

gcaguggaca augcccgag 19

<210> 823

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 823

ucgggcauug uccacugca 19

<210> 824

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 824

ugcaguggac aaugcccga 19

<210> 825

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 825

cgggcauugu ccacugcag 19

<210> 826

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 826

cugcagugga caaugcccg 19

<210> 827

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 827

gggcauuguc cacugcagc 19

<210> 828

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 828

gcugcagugg acaaugccc 19

<210> 829

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 829

ggcauugucc acugcagca 19

<210> 830

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 830

ugcugcagug gacaaugcc 19

<210> 831

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 831

gcauugucca cugcagcag 19

<210> 832

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 832

cugcugcagu ggacaaugc 19

<210> 833

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 833

cauuguccac ugcagcagu 19

<210> 834

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 834

acugcugcag uggacaaug 19

<210> 835

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 835

auuguccacu gcagcagua 19

<210> 836

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 836

uacugcugca guggacaau 19

<210> 837

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 837

uuguccacug cagcaguac 19

<210> 838

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 838

guacugcugc aguggacaa 19

<210> 839

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 839

uguccacugc agcaguaca 19

<210> 840

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 840

uguacugcug caguggaca 19

<210> 841

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 841

guccacugca gcaguacac 19

<210> 842

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 842

guguacugcu gcaguggac 19

<210> 843

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 843

uccacugcag caguacacu 19

<210> 844

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 844

aguguacugc ugcagugga 19

<210> 845

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 845

ccacugcagc aguacacua 19

<210> 846

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 846

uaguguacug cugcagugg 19

<210> 847

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 847

cacugcagca guacacuac 19

<210> 848

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 848

guaguguacu gcugcagug 19

<210> 849

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 849

acugcagcag uacacuacc 19

<210> 850

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 850

gguaguguac ugcugcagu 19

<210> 851

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 851

cugcagcagu acacuacca 19

<210> 852

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 852

ugguagugua cugcugcag 19

<210> 853

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 853

ugcagcagua cacuaccaa 19

<210> 854

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 854

uugguagugu acugcugca 19

<210> 855

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 855

gcagcaguac acuaccaac 19

<210> 856

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 856

guugguagug uacugcugc 19

<210> 857

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 857

agcaguacac uaccaacag 19

<210> 858

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 858

cuguugguag uguacugcu 19

<210> 859

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 859

gcaguacacu accaacaga 19

<210> 860

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 860

ucuguuggua guguacugc 19

<210> 861

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 861

caguacacua ccaacagau 19

<210> 862

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 862

aucuguuggu aguguacug 19

<210> 863

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 863

aguacacuac caacagauc 19

<210> 864

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 864

gaucuguugg uaguguacu 19

<210> 865

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 865

guacacuacc aacagauca 19

<210> 866

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 866

ugaucuguug guaguguac 19

<210> 867

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 867

uacacuacca acagaucaa 19

<210> 868

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 868

uugaucuguu gguagugua 19

<210> 869

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 869

acacuaccaa cagaucaaa 19

<210> 870

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 870

uuugaucugu ugguagugu 19

<210> 871

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 871

cacuaccaac agaucaaag 19

<210> 872

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 872

cuuugaucug uugguagug 19

<210> 873

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 873

acuaccaaca gaucaaaga 19

<210> 874

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 874

ucuuugaucu guugguagu 19

<210> 875

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 875

cuaccaacag aucaaagaa 19

<210> 876

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 876

uucuuugauc uguugguag 19

<210> 877

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 877

uaccaacaga ucaaagaaa 19

<210> 878

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 878

uuucuuugau cuguuggua 19

<210> 879

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 879

accaacagau caaagaaac 19

<210> 880

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 880

guuucuuuga ucuguuggu 19

<210> 881

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 881

ccaacagauc aaagaaacc 19

<210> 882

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 882

gguuucuuug aucuguugg 19

<210> 883

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 883

uccggccagu gagaaagac 19

<210> 884

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 884

gucuuucuca cuggccgga 19

<210> 885

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 885

ccggccagug agaaagaca 19

<210> 886

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 886

ugucuuucuc acuggccgg 19

<210> 887

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 887

cggccaguga gaaagacaa 19

<210> 888

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 888

uugucuuucu cacuggccg 19

<210> 889

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 889

ggccagugag aaagacaaa 19

<210> 890

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 890

uuugucuuuc ucacuggcc 19

<210> 891

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 891

gccagugaga aagacaaaa 19

<210> 892

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 892

uuuugucuuu cucacuggc 19

<210> 893

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 893

ccagugagaa agacaaaac 19

<210> 894

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 894

guuuugucuu ucucacugg 19

<210> 895

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 895

cagugagaaa gacaaaacu 19

<210> 896

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 896

aguuuugucu uucucacug 19

<210> 897

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 897

agugagaaag acaaaacug 19

<210> 898

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 898

caguuuuguc uuucucacu 19

<210> 899

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 899

gugagaaaga caaaacugc 19

<210> 900

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 900

gcaguuuugu cuuucucac 19

<210> 901

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 901

cuccugaugg aucccagca 19

<210> 902

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 902

ugcugggauc caucaggag 19

<210> 903

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 903

uccugaugga ucccagcag 19

<210> 904

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 904

cugcugggau ccaucagga 19

<210> 905

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 905

ccugauggau cccagcaga 19

<210> 906

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 906

ucugcuggga uccaucagg 19

<210> 907

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 907

cugauggauc ccagcagag 19

<210> 908

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 908

cucugcuggg auccaucag 19

<210> 909

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 909

ugauggaucc cagcagagu 19

<210> 910

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 910

acucugcugg gauccauca 19

<210> 911

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 911

gauggauccc agcagaguc 19

<210> 912

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 912

gacucugcug ggauccauc 19

<210> 913

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 913

auggauccca gcagagucc 19

<210> 914

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 914

ggacucugcu gggauccau 19

<210> 915

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 915

uggaucccag cagagucca 19

<210> 916

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 916

uggacucugc ugggaucca 19

<210> 917

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 917

ggaucccagc agaguccag 19

<210> 918

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 918

cuggacucug cugggaucc 19

<210> 919

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 919

gaucccagca gaguccaga 19

<210> 920

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 920

ucuggacucu gcugggauc 19

<210> 921

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 921

aucccagcag aguccagau 19

<210> 922

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 922

aucuggacuc ugcugggau 19

<210> 923

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 923

ucccagcaga guccagaug 19

<210> 924

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 924

caucuggacu cugcuggga 19

<210> 925

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 925

cccagcagag uccagaugg 19

<210> 926

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 926

ccaucuggac ucugcuggg 19

<210> 927

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 927

ccagcagagu ccagauggc 19

<210> 928

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 928

gccaucugga cucugcugg 19

<210> 929

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 929

cagcagaguc cagauggca 19

<210> 930

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 930

ugccaucugg acucugcug 19

<210> 931

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 931

agcagagucc agauggcac 19

<210> 932

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 932

gugccaucug gacucugcu 19

<210> 933

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 933

gcagagucca gauggcaca 19

<210> 934

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 934

ugugccaucu ggacucugc 19

<210> 935

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 935

cagaguccag auggcacac 19

<210> 936

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 936

gugugccauc uggacucug 19

<210> 937

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 937

agaguccaga uggcacaca 19

<210> 938

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 938

ugugugccau cuggacucu 19

<210> 939

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 939

gaguccagau ggcacacag 19

<210> 940

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 940

cugugugcca ucuggacuc 19

<210> 941

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 941

aguccagaug gcacacagc 19

<210> 942

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 942

gcugugugcc aucuggacu 19

<210> 943

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 943

guccagaugg cacacagcu 19

<210> 944

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 944

agcugugugc caucuggac 19

<210> 945

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 945

uccagauggc acacagcuu 19

<210> 946

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 946

aagcugugug ccaucugga 19

<210> 947

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 947

ccagauggca cacagcuuc 19

<210> 948

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 948

gaagcugugu gccaucugg 19

<210> 949

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 949

cagauggcac acagcuucc 19

<210> 950

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 950

ggaagcugug ugccaucug 19

<210> 951

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 951

agauggcaca cagcuuccg 19

<210> 952

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 952

cggaagcugu gugccaucu 19

<210> 953

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 953

gauggcacac agcuuccgu 19

<210> 954

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 954

acggaagcug ugugccauc 19

<210> 955

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 955

auggcacaca gcuuccguc 19

<210> 956

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 956

gacggaagcu gugugccau 19

<210> 957

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 957

uggcacacag cuuccgucu 19

<210> 958

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 958

agacggaagc ugugugcca 19

<210> 959

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 959

ggcacacagc uuccgucug 19

<210> 960

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 960

cagacggaag cugugugcc 19

<210> 961

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 961

gcacacagcu uccgucugg 19

<210> 962

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 962

ccagacggaa gcugugugc 19

<210> 963

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 963

cacacagcuu ccgucugga 19

<210> 964

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 964

uccagacgga agcugugug 19

<210> 965

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 965

acacagcuuc cgucuggac 19

<210> 966

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 966

guccagacgg aagcugugu 19

<210> 967

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 967

cacagcuucc gucuggaca 19

<210> 968

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 968

uguccagacg gaagcugug 19

<210> 969

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 969

acagcuuccg ucuggacac 19

<210> 970

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 970

guguccagac ggaagcugu 19

<210> 971

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 971

cagcuuccgu cuggacacc 19

<210> 972

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 972

gguguccaga cggaagcug 19

<210> 973

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 973

agcuuccguc uggacaccc 19

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 974

ggguguccag acggaagcu 19

<210> 975

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 975

gcuuccgucu ggacacccc 19

<210> 976

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 976

ggggugucca gacggaagc 19

<210> 977

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 977

cuuccgucug gacaccccu 19

<210> 978

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 978

aggggugucc agacggaag 19

<210> 979

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 979

uuccgucugg acaccccuu 19

<210> 980

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 980

aagggguguc cagacggaa 19

<210> 981

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 981

uccgucugga caccccuug 19

<210> 982

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 982

caaggggugu ccagacgga 19

<210> 983

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 983

ccgucuggac accccuugc 19

<210> 984

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 984

gcaaggggug uccagacgg 19

<210> 985

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 985

cgucuggaca ccccuugcc 19

<210> 986

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 986

ggcaaggggu guccagacg 19

<210> 987

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 987

gucuggacac cccuugccu 19

<210> 988

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 988

aggcaagggg uguccagac 19

<210> 989

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 989

ucuggacacc ccuugccug 19

<210> 990

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 990

caggcaaggg guguccaga 19

<210> 991

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 991

cuggacaccc cuugccugc 19

<210> 992

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 992

gcaggcaagg gguguccag 19

<210> 993

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 993

uggacacccc uugccugcc 19

<210> 994

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 994

ggcaggcaag gggugucca 19

<210> 995

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 995

ggacaccccu ugccugcca 19

<210> 996

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 996

uggcaggcaa gggggugucc 19

<210> 997

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 997

gacaccccuu gccugccac 19

<210> 998

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 998

guggcaggca agggguguc 19

<210> 999

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 999

acaccccuug ccugccaca 19

<210> 1000

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1000

uguggcaggc aaggggugu 19

<210> 1001

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1001

caccccuugc cugccacaa 19

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1002

uuguggcagg caaggggug 19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1003

accccuugcc ugccacaag 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1004

cuuguggcag gcaaggggu 19

<210> 1005

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1005

ccccuugccu gccacaagc 19

<210> 1006

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1006

gcuuguggca ggcaagggg 19

<210> 1007

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1007

cccuugccug ccacaagcc 19

<210> 1008

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1008

ggcuuguggc aggcaaggg 19

<210> 1009

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1009

ccuugccugc cacaagcca 19

<210> 1010

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1010

uggcuugugg caggcaagg 19

<210> 1011

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1011

cuugccugcc acaagccag 19

<210> 1012

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1012

cuggcuugug gcaggcaag 19

<210> 1013

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1013

uugccugcca caagccagg 19

<210> 1014

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1014

ccuggcuugu ggcaggcaa 19

<210> 1015

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1015

ugccugccac aagccaggg 19

<210> 1016

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1016

cccuggcuug uggcaggca 19

<210> 1017

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1017

gccugccaca agccagggc 19

<210> 1018

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1018

gcccuggcuu guggcaggc 19

<210> 1019

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1019

ccugccacaa gccagggca 19

<210> 1020

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1020

ugcccuggcu uguggcagg 19

<210> 1021

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1021

cugccacaag ccagggcac 19

<210> 1022

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1022

gugcccuggc uuguggcag 19

<210> 1023

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1023

ugccacaagc cagggcacu 19

<210> 1024

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1024

agugcccugg cuuguggca 19

<210> 1025

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1025

gccacaagcc agggcacug 19

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1026

cagugcccug gcuuguggc 19

<210> 1027

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1027

ccacaagcca gggcacugc 19

<210> 1028

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1028

gcagugcccu ggcuugugg 19

<210> 1029

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1029

cacaagccag ggcacugca 19

<210> 1030

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1030

ugcagugccc uggcuugug 19

<210> 1031

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1031

acaagccagg gcacugcaa 19

<210> 1032

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1032

uugcagugcc cuggcuugu 19

<210> 1033

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1033

caagccaggg cacugcaag 19

<210> 1034

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034

cuugcagugc ccuggcuug 19

<210> 1035

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1035

aagccagggc acugcaagc 19

<210> 1036

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1036

gcuugcagug cccuggcuu 19

<210> 1037

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1037

agccagggca cugcaagca 19

<210> 1038

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1038

ugcuugcagu gcccuggcu 19

<210> 1039

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1039

gccagggcac ugcaagcaa 19

<210> 1040

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1040

uugcuugcag ugcccuggc 19

<210> 1041

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041

ccagggcacu gcaagcaaa 19

<210> 1042

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1042

uuugcuugca gugcccugg 19

<210> 1043

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1043

cagggcacug caagcaaau 19

<210> 1044

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1044

auuugcuugc agugcccug 19

<210> 1045

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1045

agggcacugc aagcaaaug 19

<210> 1046

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1046

cauuugcuug cagugcccu 19

<210> 1047

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1047

gggcacugca agcaaaugc 19

<210> 1048

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1048

gcauuugcuu gcagugccc 19

<210> 1049

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1049

ggcacugcaa gcaaaugcc 19

<210> 1050

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1050

ggcauuugcu ugcagugcc 19

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1051

gcacugcaag caaaugccc 19

<210> 1052

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1052

gggcauuugc uugcagugc 19

<210> 1053

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1053

acugcaagca aaugcccuu 19

<210> 1054

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1054

aagggcauuu gcuugcagu 19

<210> 1055

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1055

cugcaagcaa augcccuuu 19

<210> 1056

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1056

aaagggcauu ugcuugcag 19

<210> 1057

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1057

ugcaagcaaa ugcccuuuc 19

<210> 1058

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1058

gaaagggcau uugcuugca 19

<210> 1059

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1059

gcaagcaaau gcccuuucc 19

<210> 1060

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1060

ggaaagggca uuugcuugc 19

<210> 1061

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1061

caagcaaaug cccuuuccu 19

<210> 1062

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1062

aggaaagggc auuugcuug 19

<210> 1063

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1063

aagcaaaugc ccuuuccug 19

<210> 1064

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1064

caggaaaggg cauuugcuu 19

<210> 1065

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1065

agcaaaugcc cuuuccugg 19

<210> 1066

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1066

ccaggaaagg gcauuugcu 19

<210> 1067

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1067

gcaaaugccc uuuccuggc 19

<210> 1068

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1068

gccaggaaag ggcauuugc 19

<210> 1069

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1069

caaaugcccu uuccuggca 19

<210> 1070

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1070

ugccaggaaa gggcauuug 19

<210> 1071

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1071

aaaugcccuu uccuggcag 19

<210> 1072

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1072

cugccaggaa agggcauuu 19

<210> 1073

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1073

aaugcccuuu ccuggcagc 19

<210> 1074

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1074

gcugccagga aagggcauu 19

<210> 1075

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1075

augcccuuuc cuggcagca 19

<210> 1076

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1076

ugcugccagg aaagggcau 19

<210> 1077

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1077

ugcccuuucc uggcagcac 19

<210> 1078

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1078

gugcugccag gaaagggca 19

<210> 1079

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1079

gcccuuuccu ggcagcaca 19

<210> 1080

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1080

ugugcugcca ggaaagggc 19

<210> 1081

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1081

cccuuuccug gcagcacag 19

<210> 1082

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1082

cugugcugcc aggaaaggg 19

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1083

ccuuuccugg cagcacaga 19

<210> 1084

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1084

ucugugcugc caggaaagg 19

<210> 1085

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1085

cuuuccuggc agcacagau 19

<210> 1086

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1086

aucugugcug ccaggaaag 19

<210> 1087

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1087

uuuccuggca gcacagaug 19

<210> 1088

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1088

caucugugcu gccaggaaa 19

<210> 1089

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1089

uuccuggcag cacagauga 19

<210> 1090

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1090

ucaucugugc ugccaggaa 19

<210> 1091

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1091

uccuggcagc acagaugaa 19

<210> 1092

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1092

uucaucugug cugccagga 19

<210> 1093

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1093

ccuggcagca cagaugaau 19

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1094

auucaucugu gcugccagg 19

<210> 1095

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1095

cuggcagcac agaugaauc 19

<210> 1096

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1096

gauucaucug ugcugccag 19

<210> 1097

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1097

ggcagcacag augaaucag 19

<210> 1098

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1098

cugauucauc ugugcugcc 19

<210> 1099

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1099

cagcacagau gaaucagag 19

<210> 1100

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1100

cucugauuca ucugugcug 19

<210> 1101

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1101

ggcagcagug ucuucugca 19

<210> 1102

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1102

ugcagaagac acugcugcc 19

<210> 1103

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1103

gcagcagugu cuucugcaa 19

<210> 1104

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1104

uugcagaaga cacugcugc 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105

cagcaguguc uucugcaaa 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1106

uuugcagaag acacugcug 19

<210> 1107

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1107

agcagugucu ucugcaaag 19

<210> 1108

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1108

cuuugcagaa gacacugcu 19

<210> 1109

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1109

gcagugucuu cugcaaagc 19

<210> 1110

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1110

gcuuugcaga agacacugc 19

<210> 1111

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1111

cagugcuuc ugcaaagcc 19

<210> 1112

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112

ggcuuugcag aagacacug 19

<210> 1113

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1113

agugcuucu gcaaagcca 19

<210> 1114

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1114

uggcuuugca gaagacacu 19

<210> 1115

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1115

gugucuucug caaagccag 19

<210> 1116

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1116

cuggcuuugc agaagacac 19

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1117

ugucuucugc aaagccagu 19

<210> 1118

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1118

acuggcuuug cagaagaca 19

<210> 1119

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1119

gucuucugca aagccaguc 19

<210> 1120

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1120

gacuggcuuu gcagaagac 19

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1121

ucuucugcaa agccagucu 19

<210> 1122

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1122

agacuggcuu ugcagaaga 19

<210> 1123

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1123

cuucugcaaa gccagucuu 19

<210> 1124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1124

aagacuggcu uugcagaag 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1125

uucugcaaag ccagucuug 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1126

caagacuggc uuugcagaa 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1127

ucugcaaagc cagucuuga 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1128

ucaagacugg cuuugcaga 19

<210> 1129

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1129

cugcaaagcc agucuugag 19

<210> 1130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1130

cucaagacug gcuuugcag 19

<210> 1131

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1131

ugcaaagcca gucuugagc 19

<210> 1132

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1132

gcucaagacu ggcuuugca 19

<210> 1133

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1133

gcaaagccag ucuugagcu 19

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1134

agcucaagac uggcuuugc 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1135

caaagccagu cuugagcuu 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1136

aagcucaaga cuggcuuug 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1137

aaagccaguc uugagcuuc 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1138

gaagcucaag acuggcuuu 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1139

aagccagucu ugagcuuca 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1140

ugaagcucaa gacuggcuu 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1141

agccagucuu gagcuucag 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1142

cugaagcuca agacuggcu 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1143

gccagucuug agcuucagg 19

<210> 1144

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1144

ccugaagcuc aagacuggc 19

<210> 1145

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1145

ccagucuuga gcuucagga 19

<210> 1146

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1146

uccugaagcu caagacugg 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1147

cagucuugag cuucaggag 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1148

cuccugaagc ucaagacug 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1149

agucuugagc uucaggagg 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1150

ccuccugaag cucaagacu 19

<210> 1151

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1151

gucuugagcu ucaggagga 19

<210> 1152

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1152

uccuccugaa gcucaagac 19

<210> 1153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1153

ucuugagcuu caggaggau 19

<210> 1154

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1154

auccuccuga agcucaaga 19

<210> 1155

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1155

cuugagcuuc aggaggaug 19

<210> 1156

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1156

cauccuccug aagcucaag 19

<210> 1157

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1157

uugagcuuca ggaggaugu 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1158

acauccuccu gaagcucaa 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1159

ugagcuucag gaggaugug 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1160

cacauccucc ugaagcuca 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1161

gagcuucagg aggaugugc 19

<210> 1162

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1162

gcacauccuc cugaagcuc 19

<210> 1163

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1163

agcuucagga ggaugugca 19

<210> 1164

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1164

ugcacauccu ccugaagcu 19

<210> 1165

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1165

gcuucaggag gaugugcag 19

<210> 1166

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1166

cugcacaucc uccugaagc 19

<210> 1167

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1167

cuucaggagg augugcagg 19

<210> 1168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1168

ccugcacauc cuccugaag 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1169

uucaggagga ugugcagga 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1170

uccugcacau ccuccugaa 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1171

ucaggaggau gugcaggaa 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1172

uuccugcaca uccuccuga 19

<210> 1173

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1173

caggaggaug ugcaggaaa 19

<210> 1174

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1174

uuuccugcac auccuccug 19

<210> 1175

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1175

aggaggaugu gcaggaaau 19

<210> 1176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1176

auuuccugca cauccuccu 19

<210> 1177

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1177

ggaggaugug caggaaaug 19

<210> 1178

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1178

cauuuccugc acauccucc 19

<210> 1179

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1179

gaggaugugc aggaaauga 19

<210> 1180

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1180

ucauuuccug cacauccuc 19

<210> 1181

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1181

aggaugugca ggaaaugaa 19

<210> 1182

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1182

uucauuuccu gcacauccu 19

<210> 1183

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1183

ggaugugcag gaaaugaau 19

<210> 1184

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1184

auucauuucc ugcacaucc 19

<210> 1185

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1185

gaugugcagg aaaugaaug 19

<210> 1186

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1186

cauucauuuc cugcacauc 19

<210> 1187

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1187

augugcagga aaugaaugc 19

<210> 1188

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1188

gcauucauuu ccugcacau 19

<210> 1189

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1189

gugaggaaag agguugcug 19

<210> 1190

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190

cagcaaccuc uuuccucac 19

<210> 1191

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1191

ugaggaaaga gguugcuga 19

<210> 1192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1192

ucagcaaccu cuuuccuca 19

<210> 1193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1193

gaggaaagag guugcugaa 19

<210> 1194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1194

uucagcaacc ucuuuccuc 19

<210> 1195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1195

aggaaagagg uugcugaaa 19

<210> 1196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1196

uuucagcaac cucuuuccu 19

<210> 1197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1197

ggaaagaggu ugcugaaac 19

<210> 1198

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1198

guuucagcaa ccucuuucc 19

<210> 1199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1199

gaaagagguu gcugaaacc 19

<210> 1200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1200

gguuucagca accucuuuc 19

<210> 1201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1201

aaagagguug cugaaaccu 19

<210> 1202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1202

agguuucagc aaccucuuu 19

<210> 1203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1203

aagagguugc ugaaaccuc 19

<210> 1204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1204

gagguuucag caaccucuu 19

<210> 1205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1205

agagguugcu gaaaccuca 19

<210> 1206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1206

ugagguuuca gcaaccucu 19

<210> 1207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1207

gagguugcug aaaccucag 19

<210> 1208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1208

cugagguuuc agcaaccuc 19

<210> 1209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1209

agguugcuga aaccucagc 19

<210> 1210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1210

gcugagguuu cagcaaccu 19

<210> 1211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1211

gguugcugaa accucagca 19

<210> 1212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1212

ugcugagguu ucagcaacc 19

<210> 1213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1213

ccccagugug guuagugug 19

<210> 1214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1214

cacacuaacc acacugggg 19

<210> 1215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1215

aguguggguua gugugaaaa 19

<210> 1216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1216

uuuucacacu aaccacacu 19

<210> 1217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1217

gugugguuag ugugaaaac 19

<210> 1218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1218

guuuucacac uaaccacac 19

<210> 1219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1219

gauggagggg aucccagug 19

<210> 1220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1220

cacugggauc cccuccauc 19

<210> 1221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1221

auggagggga ucccagugg 19

<210> 1222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1222

ccacugggau ccccuccau 19

<210> 1223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1223

cugcugaaga acuuccagg 19

<210> 1224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1224

ccuggaaguu cuucagcag 19

<210> 1225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1225

ugcugaagaa cuuccagga 19

<210> 1226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1226

uccuggaagu ucuucagca 19

<210> 1227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1227

gcugaagaac uuccaggac 19

<210> 1228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1228

guccuggaag uucuucagc 19

<210> 1229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1229

cugaagaacu uccaggaca 19

<210> 1230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1230

uguccuggaa guucuucag 19

<210> 1231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1231

ugaagaacuu ccaggacau 19

<210> 1232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1232

auguccugga aguucuuca 19

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1233

gaagaacuuc caggacauc 19

<210> 1234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1234

gauguccugg aaguucuuc 19

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1235

aagaacuucc aggacauca 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1236

ugauguccug gaaguucuu 19

<210> 1237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1237

agaacuucca ggacaucau 19

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1238

augauguccu ggaaguucu 19

<210> 1239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1239

gaacuuccag gacaucaug 19

<210> 1240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1240

caugaugucc uggaaguuc 19

<210> 1241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1241

aacuuccagg acaucaugc 19

<210> 1242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1242

gcaugauguc cuggaaguu 19

<210> 1243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1243

acuuccagga caucaugca 19

<210> 1244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1244

ugcaugaugu ccuggaagu 19

<210> 1245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1245

cuuccaggac aucaugcaa 19

<210> 1246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1246

uugcaugaug uccuggaag 19

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1247

uuccaggaca ucaugcaaa 19

<210> 1248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1248

uuugcaugau guccuggaa 19

<210> 1249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1249

uccaggacau caugcaaaa 19

<210> 1250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1250

uuuugcauga uguccugga 19

<210> 1251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1251

ccaggacauc augcaaaag 19

<210> 1252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1252

cuuuugcaug auguccugg 19

<210> 1253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1253

caggacauca ugcaaaagc 19

<210> 1254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1254

gcuuuugcau gauguccug 19

<210> 1255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1255

aggacaucau gcaaaagca 19

<210> 1256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1256

ugcuuuugca ugauguccu 19

<210> 1257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1257

ggacaucaug caaaagcaa 19

<210> 1258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1258

uugcuuuugc augaugucc 19

<210> 1259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1259

gacaucaugc aaaagcaaa 19

<210> 1260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1260

uuugcuuuug caugauguc 19

<210> 1261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1261

acaucaugca aaagcaaag 19

<210> 1262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1262

cuuugcuuuu gcaugaugu 19

<210> 1263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1263

aucaugcaaa agcaaagac 19

<210> 1264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1264

gucuuugcuu uugcaugau 19

<210> 1265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1265

ucaugcaaaa gcaaagacc 19

<210> 1266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1266

ggucuuugcu uuugcauga 19

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1267

caugcaaaag caaagacca 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1268

uggucuuugc uuuugcaug 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1269

augcaaaagc aaagaccag 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1270

cuggucuuug cuuuugcau 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1271

ugcaaaagca aagaccaga 19

<210> 1272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1272

ucuggucuuu gcuuuugca 19

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1273

gcaaaagcaa agaccagaa 19

<210> 1274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1274

uucuggucuu ugcuuuugc 19

<210> 1275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1275

caaaagcaaa gaccagaaa 19

<210> 1276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1276

uuucuggucu uugcuuuug 19

<210> 1277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1277

aaaagcaaag accagaaag 19

<210> 1278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1278

cuuucugguc uuugcuuuu 19

<210> 1279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1279

aaagcaaaga ccagaaaga 19

<210> 1280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1280

ucuuucuggu cuuugcuuu 19

<210> 1281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1281

aagcaaagac cagaaagag 19

<210> 1282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1282

cucuuucugg ucuuugcuu 19

<210> 1283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1283

agcaaagacc agaaagagu 19

<210> 1284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1284

acucuuucug gucuuugcu 19

<210> 1285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1285

gcaaagacca gaaagagug 19

<210> 1286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1286

cacucuuucu ggucuuugc 19

<210> 1287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1287

aaagaccaga aagaguguc 19

<210> 1288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1288

gacacucuuu cuggucuuu 19

<210> 1289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1289

aagaccagaa agagugucu 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1290

agacacucuu ucuggucuu 19

<210> 1291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1291

agaccagaaa gagugucuc 19

<210> 1292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1292

gagacacucu uucuggucu 19

<210> 1293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1293

gaccagaaag agugucuca 19

<210> 1294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1294

ugagacacuc uuucugguc 19

<210> 1295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1295

accagaaaga gugucucau 19

<210> 1296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1296

augagacacu cuuucuggu 19

<210> 1297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1297

ccagaaagag ugucucauc 19

<210> 1298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1298

gaugagacac ucuuucugg 19

<210> 1299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1299

gaaagagugu cucaucuuc 19

<210> 1300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1300

gaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 1301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1301

agagugucuc aucuucuuc 19

<210> 1302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1302

gaagaagaug agacacucu 19

<210> 1303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1303

gagugucuca ucuucuuca 19

<210> 1304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1304

ugaagaagau gagacacuc 19

<210> 1305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1305

agugucucau cuucuucaa 19

<210> 1306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1306

uugaagaaga ugagacacu 19

<210> 1307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1307

gugucucauc uucuucaag 19

<210> 1308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1308

cuugaagaag augagacac 19

<210> 1309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1309

ugucucaucu ucuucaaga 19

<210> 1310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1310

ucuugaagaa gaugagaca 19

<210> 1311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1311

gucucaucuu cuucaagau 19

<210> 1312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1312

aucuugaaga agaugagac 19

<210> 1313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1313

ucucaucuuc uucaagaua 19

<210> 1314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1314

uaucuugaag aagaugaga 19

<210> 1315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1315

ucaucuucuu caagauaac 19

<210> 1316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1316

guuaucuuga agaagauga 19

<210> 1317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1317

caucuucuuc aagauaacu 19

<210> 1318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1318

aguuaucuug aagaagaug 19

<210> 1319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1319

aucuucuuca agauaacuu 19

<210> 1320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1320

aaguuaucuu gaagaagau 19

<210> 1321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1321

ucuucuucaa gauaacuug 19

<210> 1322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1322

caaguuaucu ugaagaaga 19

<210> 1323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1323

cuucuucaag auaacuugc 19

<210> 1324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1324

gcaaguuauc uugaagaag 19

<210> 1325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1325

uucuucaaga uaacuugcc 19

<210> 1326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1326

ggcaaguuau cuugaagaa 19

<210> 1327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1327

ucuucaagau aacuugcca 19

<210> 1328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1328

uggcaaguua ucuugaaga 19

<210> 1329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1329

cuucaagaua acuugccaa 19

<210> 1330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1330

uuggcaaguu aucuugaag 19

<210> 1331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1331

uucaagauaa cuugccaaa 19

<210> 1332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1332

uuuggcaagu uaucuugaa 19

<210> 1333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1333

ucaagauaac uugccaaaa 19

<210> 1334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1334

uuuuggcaag uuaucuuga 19

<210> 1335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1335

caagauaacu ugccaaaau 19

<210> 1336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1336

auuuuggcaa guuaucuug 19

<210> 1337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1337

aagauaacuu gccaaaauc 19

<210> 1338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1338

gauuuuggca aguuaucuu 19

<210> 1339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1339

agauaacuug ccaaaaucu 19

<210> 1340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1340

agauuuuggc aaguuaucu 19

<210> 1341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1341

gauaacuugc caaaaucug 19

<210> 1342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1342

cagauuuugg caaguuauc 19

<210> 1343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1343

auaacuugcc aaaaucugu 19

<210> 1344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1344

acagauuuug gcaaguuau 19

<210> 1345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1345

uaacuugcca aaaucuguu 19

<210> 1346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1346

aacagauuuu ggcaaguua 19

<210> 1347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1347

aacuugccaa aaucuguuu 19

<210> 1348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1348

aaacagauuu uggcaaguu 19

<210> 1349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1349

acuugccaaa aucuguuuc 19

<210> 1350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1350

gaaacagauu uuggcaagu 19

<210> 1351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1351

cuugccaaaa ucuguuucc 19

<210> 1352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1352

ggaaacagau uuuggcaag 19

<210> 1353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1353

uugccaaaau cuguuucca 19

<210> 1354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1354

uggaaacaga uuuuggcaa 19

<210> 1355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1355

ugccaaaauc uguuuccac 19

<210> 1356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1356

guggaaacag auuuuggca 19

<210> 1357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1357

gccaaaaucu guuuccacu 19

<210> 1358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1358

aguggaaaca gauuuuggc 19

<210> 1359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1359

ccaaaaucug uuuccacuu 19

<210> 1360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1360

aaguggaaac agauuuugg 19

<210> 1361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1361

caaaaucugu uuccacuuu 19

<210> 1362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1362

aaaguggaaa cagauuuug 19

<210> 1363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1363

aaaaucuguu uccacuuuu 19

<210> 1364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1364

aaaaguggaa acagauuuu 19

<210> 1365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1365

aaaucuguuu ccacuuuuc 19

<210> 1366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1366

gaaaagugga aacagauuu 19

<210> 1367

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1367

aaucuguuuc cacuuuuca 19

<210> 1368

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1368

ugaaaagugg aaacagauu 19

<210> 1369

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1369

aucuguuucc acuuuucag 19

<210> 1370

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1370

cugaaaagug gaaacagau 19

<210> 1371

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1371

uguuuccacu uuucaguau 19

<210> 1372

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1372

auacugaaaa guggaaaca 19

<210> 1373

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1373

guuuccacuu uucaguaug 19

<210> 1374

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1374

cauacugaaa aguggaaac 19

<210> 1375

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1375

uuuccacuuu ucaguauga 19

<210> 1376

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1376

ucauacugaa aaguggaaa 19

<210> 1377

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1377

uuccacuuuu caguaugau 19

<210> 1378

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1378

aucauacuga aaaguggaa 19

<210> 1379

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1379

uccacuuuuc aguaugauc 19

<210> 1380

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1380

gaucauacug aaaagugga 19

<210> 1381

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1381

ccacuuuuca guaugaucg 19

<210> 1382

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1382

cgaucauacu gaaaagugg 19

<210> 1383

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1383

uuuucaguau gaucguuuc 19

<210> 1384

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1384

gaaacgauca uacugaaaa 19

<210> 1385

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1385

caguaugauc guuucuuug 19

<210> 1386

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1386

caaagaaacg aucauacug 19

<210> 1387

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1387

aguaugaucg uuucuuuga 19

<210> 1388

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1388

ucaaagaaac gaucauacu 19

<210> 1389

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1389

guaugaucgu uucuuugag 19

<210> 1390

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1390

cucaaagaaa cgaucauac 19

<210> 1391

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1391

augaucguuu cuuugagaa 19

<210> 1392

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1392

uucucaaaga aacgaucau 19

<210> 1393

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1393

ugaucguuuc uuugagaaa 19

<210> 1394

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1394

uuucucaaag aaacgauca 19

<210> 1395

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1395

aucguuucuu ugagaaaaa 19

<210> 1396

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1396

uuuuucucaa agaaacgau 19

<210> 1397

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1397

ucguuucuuu gagaaaaaa 19

<210> 1398

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1398

uuuuuucuca aagaaacga 19

<210> 1399

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1399

cguuucuuug agaaaaaaa 19

<210> 1400

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1400

uuuuuuucuc aaagaaacg 19

<210> 1401

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1401

guuucuuuga gaaaaaaau 19

<210> 1402

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1402

auuuuuuucu caaagaaac 19

<210> 1403

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1403

uuucuuugag aaaaaaauu 19

<210> 1404

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1404

aauuuuuuuc ucaaagaaa 19

<210> 1405

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1405

uucuuugaga aaaaaauug 19

<210> 1406

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1406

caauuuuuuu cucaaagaa 19

<210> 1407

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1407

ucuuugagaa aaaaauuga 19

<210> 1408

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1408

ucaauuuuuu ucucaaaga 19

<210> 1409

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1409

cuuugagaaa aaaauugau 19

<210> 1410

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1410

aucaauuuuu uucucaaag 19

<210> 1411

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1411

uuugagaaaa aaauugaug 19

<210> 1412

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1412

caucaauuuu uuucucaaa 19

<210> 1413

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1413

uugagaaaaa aauugauga 19

<210> 1414

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1414

ucaucaauuu uuuucucaa 19

<210> 1415

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1415

ugagaaaaaa auugaugag 19

<210> 1416

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1416

cucaucaauu uuuuucuca 19

<210> 1417

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1417

gagaaaaaaa uugaugaga 19

<210> 1418

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1418

ucucaucaau uuuuuucuc 19

<210> 1419

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1419

agaaaaaaau ugaugagaa 19

<210> 1420

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1420

uucucaucaa uuuuuuucu 19

<210> 1421

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1421

gaaaaaaauu gaugagaaa 19

<210> 1422

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1422

uuucucauca auuuuuuuc 19

<210> 1423

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1423

aaaaaaauug augagaaaa 19

<210> 1424

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1424

uuuucucauc aauuuuuuu 19

<210> 1425

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1425

aaaaaauuga ugagaaaaa 19

<210> 1426

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1426

uuuuucucau caauuuuuu 19

<210> 1427

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1427

aaaaauugau gagaaaaag 19

<210> 1428

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1428

cuuuuucuca ucaauuuuu 19

<210> 1429

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1429

aaaauugaug agaaaaaga 19

<210> 1430

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1430

ucuuuuucuc aucaauuuu 19

<210> 1431

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1431

aaauugauga gaaaaagaa 19

<210> 1432

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1432

uucuuuuucu caucaauuu 19

<210> 1433

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1433

aauugaugag aaaaagaau 19

<210> 1434

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1434

auucuuuuuc ucaucaauu 19

<210> 1435

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1435

auugaugaga aaaagaaug 19

<210> 1436

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1436

cauucuuuuu cucaucaau 19

<210> 1437

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1437

uugaugagaa aaagaauga 19

<210> 1438

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1438

ucauucuuuu ucucaucaa 19

<210> 1439

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1439

ugaugagaaa aagaaugac 19

<210> 1440

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1440

gucauucuuu uucucauca 19

<210> 1441

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1441

gaugagaaaa agaaugacc 19

<210> 1442

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1442

ggucauucuu uucucauc 19

<210> 1443

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1443

augagaaaaa gaaugacca 19

<210> 1444

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1444

uggucauucu uuuucucau 19

<210> 1445

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1445

ugagaaaaag aaugaccac 19

<210> 1446

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1446

guggucauuc uuuuucuca 19

<210> 1447

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1447

gagaaaaaga augaccaca 19

<210> 1448

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1448

uguggucauu cuuuuucuc 19

<210> 1449

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1449

agaaaaagaa ugaccacac 19

<210> 1450

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1450

guguggucau ucuuuuucu 19

<210> 1451

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1451

gaaaaagaau gaccacacc 19

<210> 1452

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1452

gguguggguca uucuuuuuc 19

<210> 1453

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1453

aaaaagaaug accacaccu 19

<210> 1454

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1454

aggugugguc auucuuuuu 19

<210> 1455

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1455

aaaagaauga ccacaccua 19

<210> 1456

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1456

uaggugguggu cauucuuuu 19

<210> 1457

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1457

aaagaaugac cacaccuau 19

<210> 1458

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1458

auaggugugg ucauucuuu 19

<210> 1459

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1459

aagaaugacc acaccuauc 19

<210> 1460

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1460

gauaggugug gucauucuu 19

<210> 1461

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1461

agaaugacca caccuaucg 19

<210> 1462

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1462

cgauaggugu ggucauucu 19

<210> 1463

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1463

gaaugaccac accuaucga 19

<210> 1464

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1464

ucgauaggug uggucauuc 19

<210> 1465

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1465

aaugaccaca ccuaucgag 19

<210> 1466

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1466

cucgauaggu guggucauu 19

<210> 1467

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1467

augaccacac cuaucgagu 19

<210> 1468

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1468

acucgauagg uguggucau 19

<210> 1469

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1469

ccacaccuau cgaguuuuu 19

<210> 1470

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1470

aaaaacucga uaggugugg 19

<210> 1471

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1471

cacaccuauc gaguuuuua 19

<210> 1472

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1472

uaaaaacucg auaggugug 19

<210> 1473

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1473

acaccuaucg aguuuuuaa 19

<210> 1474

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1474

uuaaaaacuc gauaggugu 19

<210> 1475

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1475

caccuaucga guuuuuaaa 19

<210> 1476

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1476

uuuaaaaacu cgauaggug 19

<210> 1477

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1477

accuaucgag uuuuuaaaa 19

<210> 1478

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1478

uuuuaaaaac ucgauaggu 19

<210> 1479

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1479

ccuaucgagu uuuuaaaac 19

<210> 1480

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1480

guuuuaaaaa cucgauagg 19

<210> 1481

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1481

cuaucgaguu uuuaaaacu 19

<210> 1482

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1482

aguuuuaaaa acucgauag 19

<210> 1483

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1483

uaucgaguuu uuaaaacug 19

<210> 1484

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1484

caguuuuaaa aacucgaua 19

<210> 1485

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1485

aucgaguuuu uaaaacugu 19

<210> 1486

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1486

acaguuuuaa aaacucgau 19

<210> 1487

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1487

ucgaguuuuu aaaacugug 19

<210> 1488

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1488

cacaguuuua aaaacucga 19

<210> 1489

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1489

cgaguuuuua aaacuguga 19

<210> 1490

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1490

ucacaguuuu aaaaacucg 19

<210> 1491

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1491

gaguuuuuaa aacugugaa 19

<210> 1492

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1492

uucacaguuu uaaaaacuc 19

<210> 1493

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1493

aguuuuuaaa acugugaac 19

<210> 1494

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1494

guucacaguu uuaaaaacu 19

<210> 1495

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1495

guuuuuaaaa cugugaacc 19

<210> 1496

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1496

gguucacagu uuuaaaaac 19

<210> 1497

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1497

uuuuuaaaac ugugaaccg 19

<210> 1498

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1498

cgguucacag uuuuaaaaa 19

<210> 1499

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1499

uuuuaaaacu gugaaccgg 19

<210> 1500

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1500

ccgguucaca guuuuaaaa 19

<210> 1501

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1501

uuuaaaacug ugaaccggc 19

<210> 1502

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1502

gccgguucac aguuuuaaa 19

<210> 1503

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1503

uuaaaacugu gaaccggcg 19

<210> 1504

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1504

cgccgguuca caguuuuaa 19

<210> 1505

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1505

uaaaacugug aaccggcga 19

<210> 1506

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1506

ucgccgguuc acaguuuua 19

<210> 1507

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1507

aaaacuguga accggcgag 19

<210> 1508

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1508

cucgccgguu cacaguuuu 19

<210> 1509

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1509

aaacugugaa ccggcgagc 19

<210> 1510

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1510

gcucgccggu ucacaguuu 19

<210> 1511

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1511

aacugugaac cggcgagca 19

<210> 1512

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1512

ugcucgccgg uucacaguu 19

<210> 1513

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1513

acugugaacc ggcgagcac 19

<210> 1514

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1514

gugcucgccg guucacagu 19

<210> 1515

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1515

cugugaaccg gcgagcaca 19

<210> 1516

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1516

ugugcucgcc gguucacag 19

<210> 1517

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1517

ugugaaccgg cgagcacac 19

<210> 1518

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1518

gugugcucgc cgguucaca 19

<210> 1519

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1519

gugaaccggc gagcacaca 19

<210> 1520

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1520

ugugugcucg ccgguucac 19

<210> 1521

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1521

ugaaccggcg agcacacau 19

<210> 1522

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1522

augugugcuc gccgguuca 19

<210> 1523

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1523

gaaccggcga gcacacauc 19

<210> 1524

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1524

gaugugugcu cgccgguuc 19

<210> 1525

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1525

aaccggcgag cacacaucu 19

<210> 1526

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1526

agaugugugc ucgccgguu 19

<210> 1527

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1527

accggcgagc acacaucuu 19

<210> 1528

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1528

aagaugugug cucgccggu 19

<210> 1529

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1529

ccggcgagca cacaucuuc 19

<210> 1530

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1530

gaagaugugu gcucgccgg 19

<210> 1531

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1531

cggcgagcac acaucuucc 19

<210> 1532

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1532

ggaagaugug ugcucgccg 19

<210> 1533

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1533

ggcgagcaca caucuuccc 19

<210> 1534

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1534

gggaagaugu gugcucgcc 19

<210> 1535

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1535

auggcagaug acuauucag 19

<210> 1536

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1536

cugaauaguc aucugccau 19

<210> 1537

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1537

ggcagaugac uauucagac 19

<210> 1538

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1538

gucugaauag ucaucugcc 19

<210> 1539

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1539

gcagaugacu auucagacu 19

<210> 1540

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1540

agucugaaua gucaucugc 19

<210> 1541

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1541

cagaugacua uucagacuc 19

<210> 1542

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1542

gagucugaau agucaucug 19

<210> 1543

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1543

agaugacuau ucagacucc 19

<210> 1544

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1544

ggagucugaa uagucaucu 19

<210> 1545

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1545

gaugacuauu cagacuccc 19

<210> 1546

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1546

gggagucuga auagucauc 19

<210> 1547

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1547

augacuauuc agacucccu 19

<210> 1548

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1548

agggagucug aauagucau 19

<210> 1549

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1549

ugacuauuca gacucccuc 19

<210> 1550

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1550

gagggagucu gaauaguca 19

<210> 1551

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1551

gacuauucag acucccuca 19

<210> 1552

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1552

ugagggaguc ugaauaguc 19

<210> 1553

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1553

acuauucaga cucccucau 19

<210> 1554

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1554

augagggagu cugaauagu 19

<210> 1555

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1555

cuauucagac ucccucauc 19

<210> 1556

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1556

gaugagggag ucugaauag 19

<210> 1557

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1557

uauucagacu cccucauca 19

<210> 1558

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1558

ugaugaggga gucugaaua 19

<210> 1559

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1559

auucagacuc ccucaucac 19

<210> 1560

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1560

gugaugaggg agucugaau 19

<210> 1561

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1561

uucagacucc cucaucacc 19

<210> 1562

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1562

ggugaugagg gagucugaa 19

<210> 1563

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1563

ucagacuccc ucaucacca 19

<210> 1564

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1564

uggugaugag ggagucuga 19

<210> 1565

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1565

cagacucccu caucaccaa 19

<210> 1566

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1566

uuggugauga gggagucug 19

<210> 1567

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1567

agacucccuc aucaccaaa 19

<210> 1568

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1568

uuuggugaug agggagucu 19

<210> 1569

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1569

gacucccuca ucaccaaaa 19

<210> 1570

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1570

uuuuggugau gagggaguc 19

<210> 1571

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1571

acucccucau caccaaaaa 19

<210> 1572

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1572

uuuuugguga ugagggagu 19

<210> 1573

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1573

cucccucauc accaaaaag 19

<210> 1574

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1574

cuuuuuggug augagggag 19

<210> 1575

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1575

ucccucauca ccaaaaagc 19

<210> 1576

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1576

gcuuuuuggu gaugaggga 19

<210> 1577

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1577

cccucaucac caaaaagca 19

<210> 1578

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1578

ugcuuuuugg ugaugaggg 19

<210> 1579

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1579

gugucagucu ggugcagua 19

<210> 1580

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1580

uacugcacca gacugacac 19

<210> 1581

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1581

ugucagucug gugcaguaa 19

<210> 1582

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1582

uuacugcacc agacugaca 19

<210> 1583

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1583

gucagucugg ugcaguaau 19

<210> 1584

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1584

auuacugcac cagacugac 19

<210> 1585

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1585

ucagucuggu gcaguaaug 19

<210> 1586

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1586

cauuacugca ccagacuga 19

<210> 1587

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1587

cagucuggug caguaauga 19

<210> 1588

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1588

ucauuacugc accagacug 19

<210> 1589

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1589

agucuggugc aguaaugac 19

<210> 1590

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1590

gucauuacug caccagacu 19

<210> 1591

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1591

cuggugcagu aaugacuac 19

<210> 1592

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1592

guagucauua cugcaccag 19

<210> 1593

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1593

uggugcagua augacuacc 19

<210> 1594

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1594

gguagucauu acugcacca 19

<210> 1595

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1595

gugcaguaau gacuaccua 19

<210> 1596

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1596

uagguaguca uuacugcac 19

<210> 1597

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1597

ugcaguaaug acuaccuag 19

<210> 1598

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1598

cuagguaguc auuacugca 19

<210> 1599

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1599

gcaguaauga cuaccuagg 19

<210> 1600

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1600

ccuagguagu cauuacugc 19

<210> 1601

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1601

caguaaugac uaccuagga 19

<210> 1602

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1602

uccuagguag ucauuacug 19

<210> 1603

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1603

aguaaugacu accuaggaa 19

<210> 1604

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1604

uuccuaggua gucauuacu 19

<210> 1605

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1605

guaaugacua ccuaggaau 19

<210> 1606

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1606

auuccuaggu agucauuac 19

<210> 1607

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1607

uaaugacuac cuaggaaug 19

<210> 1608

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1608

cauuccuagg uagucauua 19

<210> 1609

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1609

aaugacuacc uaggaauga 19

<210> 1610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1610

ucauuccuag guagucauu 19

<210> 1611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1611

augacuaccu aggaaugag 19

<210> 1612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1612

cucauuccua gguagucau 19

<210> 1613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1613

ugacuaccua ggaaugagu 19

<210> 1614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1614

acucauuccu agguaguca 19

<210> 1615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1615

gacuaccuag gaaugaguc 19

<210> 1616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1616

gacucauucc uagguaguc 19

<210> 1617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1617

acuaccuagg aaugagucg 19

<210> 1618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1618

cgacucauuc cuagguagu 19

<210> 1619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1619

cuaccuagga augagucgc 19

<210> 1620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1620

gcgacucauu ccuagguag 19

<210> 1621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1621

uaccuaggaa ugagucgcc 19

<210> 1622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1622

ggcgacucau uccuaggua 19

<210> 1623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1623

accuaggaau gagucgcca 19

<210> 1624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1624

uggcgacuca uuccuaggu 19

<210> 1625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1625

ccuaggaaug agucgccac 19

<210> 1626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1626

guggcgacuc auuccuagg 19

<210> 1627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1627

cuaggaauga gucgccacc 19

<210> 1628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1628

gguggcgacu cauuccuag 19

<210> 1629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1629

uaggaaugag ucgccaccc 19

<210> 1630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1630

ggguggcgac ucauuccua 19

<210> 1631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1631

aggaaugagu cgccaccca 19

<210> 1632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1632

uggguggcga cucauuccu 19

<210> 1633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1633

ggaaugaguc gccacccac 19

<210> 1634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1634

guggguggcg acucauucc 19

<210> 1635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1635

gaaugagucg ccacccacg 19

<210> 1636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1636

cguggguggc gacucauuc 19

<210> 1637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1637

aaugagucgc cacccacgg 19

<210> 1638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1638

ccgugggugg cgacucauu 19

<210> 1639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1639

augagucgcc acccacggg 19

<210> 1640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1640

cccgugggug gcgacucau 19

<210> 1641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1641

ugagucgcca cccacgggu 19

<210> 1642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1642

acccgugggu ggcgacuca 19

<210> 1643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1643

gagucgccac ccacgggug 19

<210> 1644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1644

cacccguggg uggcgacuc 19

<210> 1645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1645

agucgccacc cacgggugu 19

<210> 1646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1646

acacccgugg guggcgacu 19

<210> 1647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1647

gucgccaccc acgggugug 19

<210> 1648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1648

cacacccgug gguggcgac 19

<210> 1649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1649

ucgccaccca cgggugugu 19

<210> 1650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1650

acacacccgu ggguggcga 19

<210> 1651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1651

cgccacccac gggugugug 19

<210> 1652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1652

cacacacccg ugggugggcg 19

<210> 1653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1653

gccacccacg ggugugugg 19

<210> 1654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1654

ccacacaccc guggguggc 19

<210> 1655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1655

ccacccacgg gugugugggg 19

<210> 1656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1656

cccacacacc cgugggugg 19

<210> 1657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1657

cacccacggg ugugugggg 19

<210> 1658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1658

ccccacacac ccgugggug 19

<210> 1659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1659

acccacgggu guguggggc 19

<210> 1660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1660

gccccacaca cccgugggu 19

<210> 1661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1661

cccacgggug ugugggggca 19

<210> 1662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1662

ugccccacac acccguggg 19

<210> 1663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1663

ccacgggugu gugggggcag 19

<210> 1664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1664

cugccccaca cacccgugg 19

<210> 1665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1665

cacgggugug uggggcagu 19

<210> 1666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1666

acugccccac acacccgug 19

<210> 1667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1667

acgggugugu ggggcaguu 19

<210> 1668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1668

aacugcccca cacacccgu 19

<210> 1669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1669

cgggugugug gggcaguua 19

<210> 1670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1670

uaacugcccc acacacccg 19

<210> 1671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1671

gggugugugg ggcaguuau 19

<210> 1672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1672

auaacugccc cacacaccc 19

<210> 1673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1673

gguguguggg gcaguuaug 19

<210> 1674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1674

cauaacugcc ccacacacc 19

<210> 1675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1675

gugugugggg caguuaugg 19

<210> 1676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1676

ccauaacugc cccacacac 19

<210> 1677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1677

uguguggggc aguuaugga 19

<210> 1678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1678

uccauaacug ccccacaca 19

<210> 1679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1679

gugugggggca guuauggac 19

<210> 1680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1680

guccauaacu gccccacac 19

<210> 1681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1681

gugggggcagu uauggacac 19

<210> 1682

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1682

guguccauaa cugccccac 19

<210> 1683

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1683

uggggcaguu auggacacu 19

<210> 1684

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1684

aguguccaua acugcccca 19

<210> 1685

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1685

gggcaguuau ggacacuuu 19

<210> 1686

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1686

aaagugucca uaacugccc 19

<210> 1687

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1687

ggcaguuaug gacacuuug 19

<210> 1688

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1688

caaagugucc auaacugcc 19

<210> 1689

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1689

gcaguuaugg acacuuuga 19

<210> 1690

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1690

ucaaaguguc cauaacugc 19

<210> 1691

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1691

caguuaugga cacuuugaa 19

<210> 1692

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1692

uucaaagugu ccauaacug 19

<210> 1693

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1693

aguuauggac acuuugaaa 19

<210> 1694

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1694

uuucaaagug uccauaacu 19

<210> 1695

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1695

guuauggaca cuuugaaac 19

<210> 1696

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1696

guuucaaagu guccauaac 19

<210> 1697

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1697

uuauggacac uuugaaaca 19

<210> 1698

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1698

uguuucaaag uguccauaa 19

<210> 1699

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1699

uauggacacu uugaaacaa 19

<210> 1700

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1700

uuguuucaaa guguccaua 19

<210> 1701

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1701

auggacacuu ugaaacaac 19

<210> 1702

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1702

guuguuucaa aguguccau 19

<210> 1703

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1703

gacacuuuga aacaacaug 19

<210> 1704

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1704

cauguuguuu caaaguguc 19

<210> 1705

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1705

acacuuugaa acaacaugg 19

<210> 1706

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1706

ccauguuguu ucaaagugu 19

<210> 1707

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1707

cacuuugaaa caacauggu 19

<210> 1708

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1708

accauguugu uucaaagug 19

<210> 1709

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1709

acuuugaaac aacauggug 19

<210> 1710

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1710

caccauguug uuucaaagu 19

<210> 1711

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1711

cuuugaaaca acauggugc 19

<210> 1712

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1712

gcaccauguu guuucaaag 19

<210> 1713

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1713

uuugaaacaa cauggugcu 19

<210> 1714

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1714

agcaccaugu uguuucaaa 19

<210> 1715

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1715

uugaaacaac auggugcug 19

<210> 1716

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1716

cagcaccaug uuguuucaa 19

<210> 1717

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1717

ugaaacaaca uggugcugg 19

<210> 1718

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1718

ccagcaccau guuguuuca 19

<210> 1719

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1719

gaaacaacau ggugcuggg 19

<210> 1720

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1720

cccagcacca uguuguuuc 19

<210> 1721

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1721

aaacaacaug gugcugggg 19

<210> 1722

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1722

ccccagcacc auguuguuu 19

<210> 1723

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1723

aacaacaugg ugcuggggc 19

<210> 1724

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1724

gccccagcac cauguuguu 19

<210> 1725

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1725

acaacauggu gcuggggca 19

<210> 1726

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1726

ugccccagca ccauguugu 19

<210> 1727

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1727

caacauggug cuggggcag 19

<210> 1728

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1728

cugccccagc accauguug 19

<210> 1729

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1729

aacauggugc uggggcagg 19

<210> 1730

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1730

ccugccccag caccauguu 19

<210> 1731

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1731

acauggugcu ggggcaggu 19

<210> 1732

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1732

accugcccca gcaccaugu 19

<210> 1733

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1733

cauggugcug gggcaggug 19

<210> 1734

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1734

caccugcccc agcaccaug 19

<210> 1735

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1735

auggugcugg ggcaggugg 19

<210> 1736

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1736

ccaccugccc cagcaccau 19

<210> 1737

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1737

uggugcuggg gcagguggu 19

<210> 1738

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1738

accaccugcc ccagcacca 19

<210> 1739

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1739

ggugcugggg cagguggua 19

<210> 1740

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1740

uaccaccugc cccagcacc 19

<210> 1741

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1741

gugcuggggc aggugguac 19

<210> 1742

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1742

guaccaccug ccccagcac 19

<210> 1743

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1743

ugcuggggca ggugguacu 19

<210> 1744

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1744

aguaccaccu gccccagca 19

<210> 1745

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1745

gcuggggcag gugguacua 19

<210> 1746

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1746

uaguaccacc ugccccagc 19

<210> 1747

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1747

cuggggcagg ugguacuag 19

<210> 1748

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1748

cuaguaccac cugccccag 19

<210> 1749

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1749

uggggcaggu gguacuaga 19

<210> 1750

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1750

ucuaguacca ccugcccca 19

<210> 1751

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1751

gcagguggua cuagaaaua 19

<210> 1752

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1752

uauuucuagu accaccugc 19

<210> 1753

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1753

caggugguac uagaaauau 19

<210> 1754

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1754

auauuucuag uaccaccug 19

<210> 1755

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1755

aggugguacu agaaauauu 19

<210> 1756

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1756

aauauuucua guaccaccu 19

<210> 1757

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1757

ggugguacua gaaauauuu 19

<210> 1758

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1758

aaauauuucu aguaccacc 19

<210> 1759

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1759

gugguacuag aaauauuuc 19

<210> 1760

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1760

gaaauauuuc uaguaccac 19

<210> 1761

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1761

ugguacuaga aauauuucu 19

<210> 1762

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1762

agaaauauuu cuaguacca 19

<210> 1763

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1763

gguacuagaa auauuucug 19

<210> 1764

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1764

cagaaauauu ucuaguacc 19

<210> 1765

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1765

guacuagaaa uauuucugg 19

<210> 1766

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1766

ccagaaauau uucuaguac 19

<210> 1767

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1767

uacuagaaau auuucugga 19

<210> 1768

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1768

uccagaaaua uuucuagua 19

<210> 1769

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1769

acuagaaaua uuucuggaa 19

<210> 1770

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1770

uuccagaaau auuucuagu 19

<210> 1771

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1771

cuagaaauau uucuggaac 19

<210> 1772

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1772

guuccagaaa uauuucuag 19

<210> 1773

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1773

uagaaauauu ucuggaacu 19

<210> 1774

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1774

aguuccagaa auauuucua 19

<210> 1775

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1775

agaaauauuu cuggaacua 19

<210> 1776

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1776

uaguuccaga aauauuucu 19

<210> 1777

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1777

gaaauauuuc uggaacuag 19

<210> 1778

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1778

cuaguuccag aaauauuuc 19

<210> 1779

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1779

aaauauuucu ggaacuagu 19

<210> 1780

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1780

acuaguucca gaaauauuu 19

<210> 1781

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1781

aauauuucug gaacuagua 19

<210> 1782

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1782

uacuaguucc agaaauauu 19

<210> 1783

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1783

uauuucugga acuaguaaa 19

<210> 1784

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1784

uuuacuaguu ccagaaaua 19

<210> 1785

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1785

uucuggaacu aguaaauuc 19

<210> 1786

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1786

gaauuuacua guuccagaa 19

<210> 1787

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1787

ucuggaacua guaaauucc 19

<210> 1788

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1788

ggaauuuacu aguuccaga 19

<210> 1789

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1789

uggaacuagu aaauuccau 19

<210> 1790

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1790

auggaauuua cuaguucca 19

<210> 1791

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1791

ggaacuagua aauuccaug 19

<210> 1792

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1792

cauggaauuu acuaguucc 19

<210> 1793

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1793

aacuaguaaa uuccaugug 19

<210> 1794

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1794

cacauggaau uuacuaguu 19

<210> 1795

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1795

acuaguaaau uccaugugg 19

<210> 1796

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1796

ccacauggaa uuuacuagu 19

<210> 1797

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1797

cuaguaaauu ccaugugga 19

<210> 1798

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1798

uccacaugga auuuacuag 19

<210> 1799

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1799

uaguaaauuc cauguggac 19

<210> 1800

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1800

guccacaugg aauuuacua 19

<210> 1801

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1801

aguaaauucc auguggacu 19

<210> 1802

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1802

aguccacaug gaauuuacu 19

<210> 1803

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1803

guaaauucca uguggacuu 19

<210> 1804

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1804

aaguccacau ggaauuuac 19

<210> 1805

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1805

uaaauuccau guggacuua 19

<210> 1806

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1806

uaaguccaca uggaauuua 19

<210> 1807

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1807

aaauuccaug uggacuuag 19

<210> 1808

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1808

cuaaguccac auggaauuu 19

<210> 1809

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1809

aauuccaugu ggacuuaga 19

<210> 1810

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1810

ucuaagucca cauggaauu 19

<210> 1811

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1811

auuccaugug gacuuagag 19

<210> 1812

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1812

cucuaagucc acauggaau 19

<210> 1813

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1813

uuccaugugg acuuagagc 19

<210> 1814

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1814

gcucuaaguc cacauggaa 19

<210> 1815

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1815

ggagcuggca gaccuccau 19

<210> 1816

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1816

auggaggucu gccagcucc 19

<210> 1817

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1817

gagcuggcag accuccaug 19

<210> 1818

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1818

cauggagguc ugccagcuc 19

<210> 1819

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1819

agcuggcaga ccuccaugg 19

<210> 1820

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1820

ccauggaggu cugccagcu 19

<210> 1821

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1821

gcuggcagac cuccauggg 19

<210> 1822

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1822

cccauggagg ucugccagc 19

<210> 1823

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1823

cuggcagacc uccauggga 19

<210> 1824

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1824

ucccauggag gucugccag 19

<210> 1825

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1825

uggcagaccu ccaugggaa 19

<210> 1826

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1826

uucccaugga ggucugcca 19

<210> 1827

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1827

ggcagaccuc caugggaaa 19

<210> 1828

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1828

uuucccaugg aggucugcc 19

<210> 1829

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1829

gcagaccucc augggaaag 19

<210> 1830

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1830

cuuucccaug gaggucugc 19

<210> 1831

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1831

cagaccucca ugggaaaga 19

<210> 1832

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1832

ucuuucccau ggaggucug 19

<210> 1833

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1833

agaccuccau gggaaagau 19

<210> 1834

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1834

aucuuuccca uggaggucu 19

<210> 1835

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1835

gaccuccaug ggaaagaug 19

<210> 1836

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1836

caucuuuccc auggagguc 19

<210> 1837

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1837

accuccaugg gaaagaugc 19

<210> 1838

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1838

gcaucuuucc cauggaggu 19

<210> 1839

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1839

cacucuuguu uuccucgug 19

<210> 1840

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1840

cacgaggaaa acaagagug 19

<210> 1841

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1841

acucuuguuu uccucgugc 19

<210> 1842

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1842

gcacgaggaa aacaagagu 19

<210> 1843

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1843

cucuuguuuu ccucgugcu 19

<210> 1844

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1844

agcacgagga aaacaagag 19

<210> 1845

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1845

ucuuguuuuc cucgugcuu 19

<210> 1846

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1846

aagcacgagg aaaacaaga 19

<210> 1847

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1847

uuguuuuccu cgugcuuug 19

<210> 1848

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1848

caaagcacga ggaaaacaa 19

<210> 1849

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1849

uguuuuccuc gugcuuugu 19

<210> 1850

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1850

acaaagcacg aggaaaaca 19

<210> 1851

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1851

guuuuccucg ugcuuugug 19

<210> 1852

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1852

cacaaagcac gaggaaaac 19

<210> 1853

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1853

uuuuccucgu gcuuugugg 19

<210> 1854

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1854

ccacaaagca cgaggaaaa 19

<210> 1855

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1855

uuuccucgug cuuuguggc 19

<210> 1856

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1856

gccacaaagc acgaggaaa 19

<210> 1857

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1857

uuccucgugc uuuguggcc 19

<210> 1858

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1858

ggccacaaag cacgaggaa 19

<210> 1859

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1859

uccucgugcu uuguggcca 19

<210> 1860

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1860

uggccacaaa gcacgagga 19

<210> 1861

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1861

ccucgugcuu uguggccaa 19

<210> 1862

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1862

uuggccacaa agcacgagg 19

<210> 1863

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1863

cucgugcuuu guggccaau 19

<210> 1864

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1864

auuggccaca aagcacgag 19

<210> 1865

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1865

ucgugcuuug uggccaaug 19

<210> 1866

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1866

cauuggccac aaagcacga 19

<210> 1867

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1867

cgugcuuugu ggccaauga 19

<210> 1868

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1868

ucauuggcca caaagcacg 19

<210> 1869

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1869

gugcuuugug gccaaugac 19

<210> 1870

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1870

gucauuggcc acaaagcac 19

<210> 1871

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1871

ugcuuugugg ccaaugacu 19

<210> 1872

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1872

agucauuggc cacaaagca 19

<210> 1873

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1873

gcuuuguggc caaugacuc 19

<210> 1874

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1874

gagucauugg ccacaaagc 19

<210> 1875

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1875

cuuuguggcc aaugacuca 19

<210> 1876

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1876

ugagucauug gccacaaag 19

<210> 1877

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1877

uuuguggcca augacucaa 19

<210> 1878

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1878

uugagucauu ggccacaaa 19

<210> 1879

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1879

uuguggccaa ugacucaac 19

<210> 1880

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1880

guugagucau uggccacaa 19

<210> 1881

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1881

uguggccaau gacucaacc 19

<210> 1882

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1882

gguugaguca uuggccaca 19

<210> 1883

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1883

guggccaaug acucaaccc 19

<210> 1884

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1884

ggguugaguc auuggccac 19

<210> 1885

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1885

uggccaauga cucaacccu 19

<210> 1886

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1886

aggguugagu cauuggcca 19

<210> 1887

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1887

ggccaaugac ucaacccuc 19

<210> 1888

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1888

gaggguugag ucauuggcc 19

<210> 1889

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1889

gccaaugacu caacccucu 19

<210> 1890

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1890

agaggguuga gucauuggc 19

<210> 1891

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1891

ccaaugacuc aacccucuu 19

<210> 1892

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1892

aagaggguug agucauugg 19

<210> 1893

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1893

caaugacuca acccucuuc 19

<210> 1894

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1894

gaagaggguu gagucauug 19

<210> 1895

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1895

aaugacucaa cccucuuca 19

<210> 1896

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1896

ugaagagggu ugagucauu 19

<210> 1897

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1897

augacucaac ccucuucac 19

<210> 1898

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1898

gugaagaggg uugagucau 19

<210> 1899

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1899

ugacucaacc cucuucacc 19

<210> 1900

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1900

ggugaagagg guugaguca 19

<210> 1901

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1901

gacucaaccc ucuucaccc 19

<210> 1902

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1902

gggugaagag gguugaguc 19

<210> 1903

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1903

acucaacccu cuucacccu 19

<210> 1904

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1904

agggugaaga ggguugagu 19

<210> 1905

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1905

cucaacccuc uucacccug 19

<210> 1906

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1906

cagggugaag aggguugag 19

<210> 1907

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1907

ucaacccucu ucacccugg 19

<210> 1908

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1908

ccagggugaa gaggguuga 19

<210> 1909

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1909

caacccucuu cacccuggc 19

<210> 1910

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1910

gccaggguga agaggguug 19

<210> 1911

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1911

aacccucuuc acccuggcu 19

<210> 1912

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1912

agccagggug aagaggguu 19

<210> 1913

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1913

acccucuuca cccuggcua 19

<210> 1914

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1914

uagccagggu gaagagggu 19

<210> 1915

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1915

cccucuucac ccuggcuaa 19

<210> 1916

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1916

uuagccaggg ugaagaggg 19

<210> 1917

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1917

ccucuucacc cuggcuaag 19

<210> 1918

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1918

cuuagccagg gugaagagg 19

<210> 1919

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1919

cuucacccug gcuaagaug 19

<210> 1920

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1920

caucuuagcc agggugaag 19

<210> 1921

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1921

uucacccugg cuaagauga 19

<210> 1922

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1922

ucaucuuagc cagggugaa 19

<210> 1923

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1923

cacccuggcu aagaugaug 19

<210> 1924

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1924

caucaucuua gccagggug 19

<210> 1925

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1925

acccuggcua agaugaugc 19

<210> 1926

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1926

gcaucaucuu agccagggu 19

<210> 1927

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1927

cccuggcuaa gaugaugcc 19

<210> 1928

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1928

ggcaucaucu uagccaggg 19

<210> 1929

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1929

ccuggcuaag augaugcca 19

<210> 1930

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1930

uggcaucauc uuagccagg 19

<210> 1931

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1931

cuggcuaaga ugaugccag 19

<210> 1932

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1932

cuggcaucau cuuagccag 19

<210> 1933

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1933

uggcuaagau gaugccagg 19

<210> 1934

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1934

ccuggcauca ucuuagcca 19

<210> 1935

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1935

ggcuaagaug augccaggc 19

<210> 1936

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1936

gccuggcauc aucuuagcc 19

<210> 1937

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1937

gcuaagauga ugccaggcu 19

<210> 1938

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1938

agccuggcau caucuuagc 19

<210> 1939

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1939

cuaagaugau gccaggcug 19

<210> 1940

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1940

cagccuggca ucaucuuag 19

<210> 1941

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1941

uaagaugaug ccaggcugu 19

<210> 1942

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1942

acagccuggc aucaucuua 19

<210> 1943

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1943

aagaugaugc caggcugug 19

<210> 1944

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1944

cacagccugg caucaucuu 19

<210> 1945

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1945

agaugaugcc aggcuguga 19

<210> 1946

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1946

ucacagccug gcaucaucu 19

<210> 1947

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1947

gaugaugcca ggcugugag 19

<210> 1948

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1948

cucacagccu ggcaucauc 19

<210> 1949

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1949

augaugccag gcugugaga 19

<210> 1950

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1950

ucucacagcc uggcaucau 19

<210> 1951

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1951

ugaugccagg cugugagau 19

<210> 1952

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1952

aucucacagc cuggcauca 19

<210> 1953

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1953

augccaggcu gugagauuu 19

<210> 1954

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1954

aaaucucaca gccuggcau 19

<210> 1955

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1955

ugccaggcug ugagauuua 19

<210> 1956

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1956

uaaaucucac agccuggca 19

<210> 1957

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1957

gccaggcugu gagauuuac 19

<210> 1958

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1958

guaaaucuca cagccuggc 19

<210> 1959

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1959

ccaggcugug agauuuacu 19

<210> 1960

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1960

aguaaaucuc acagccugg 19

<210> 1961

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1961

caggcuguga gauuuacuc 19

<210> 1962

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1962

gaguaaaucu cacagccug 19

<210> 1963

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1963

aggcugugag auuuacucu 19

<210> 1964

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1964

agaguaaauc ucacagccu 19

<210> 1965

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1965

ggcugugaga uuuacucug 19

<210> 1966

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1966

cagaguaaau cucacagcc 19

<210> 1967

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1967

gcugugagau uuacucuga 19

<210> 1968

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1968

ucagaguaaa ucucacagc 19

<210> 1969

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1969

gugagauuua cucugauuc 19

<210> 1970

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1970

gaaucagagu aaaucucac 19

<210> 1971

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1971

ugagauuuac ucugauucu 19

<210> 1972

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1972

agaaucagag uaaaucuca 19

<210> 1973

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1973

gagauuuacu cugauucug 19

<210> 1974

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1974

cagaaucaga guaaaucuc 19

<210> 1975

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1975

agauuuacuc ugauucugg 19

<210> 1976

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1976

ccagaaucag aguaaaucu 19

<210> 1977

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1977

gauuuacucu gauucuggg 19

<210> 1978

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1978

cccagaauca gaguaaauc 19

<210> 1979

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1979

auuuacucug auucuggga 19

<210> 1980

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1980

ucccagaauc agaguaaau 19

<210> 1981

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1981

uuuacucuga uucugggaa 19

<210> 1982

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1982

uucccagaau cagaguaaa 19

<210> 1983

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1983

uuacucugau ucugggaac 19

<210> 1984

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1984

guucccagaa ucagaguaa 19

<210> 1985

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1985

uacucugauu cugggaacc 19

<210> 1986

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1986

gguucccaga aucagagua 19

<210> 1987

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1987

acucugauuc ugggaacca 19

<210> 1988

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1988

ugguucccag aaucagagu 19

<210> 1989

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1989

cucugauucu gggaaccau 19

<210> 1990

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1990

augguuccca gaaucagag 19

<210> 1991

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1991

ucugauucug ggaaccaug 19

<210> 1992

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1992

caugguuccc agaaucaga 19

<210> 1993

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1993

cugauucugg gaaccaugc 19

<210> 1994

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1994

gcaugguucc cagaaucag 19

<210> 1995

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1995

ugauucuggg aaccaugcc 19

<210> 1996

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1996

ggcaugguuc ccagaauca 19

<210> 1997

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1997

gauucuggga accaugccu 19

<210> 1998

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1998

aggcaugguu cccagaauc 19

<210> 1999

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1999

auucugggaa ccaugccuc 19

<210> 2000

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2000

gaggcauggu ucccagaau 19

<210> 2001

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2001

uucugggaac caugccucc 19

<210> 2002

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2002

ggaggcaugg uucccagaa 19

<210> 2003

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2003

ucugggaacc augccucca 19

<210> 2004

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2004

uggaggcaug guucccaga 19

<210> 2005

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2005

cugggaacca ugccuccau 19

<210> 2006

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2006

auggaggcau gguucccag 19

<210> 2007

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2007

ugggaaccau gccuccaug 19

<210> 2008

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2008

cauggaggca ugguuccca 19

<210> 2009

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2009

gggaaccaug ccuccauga 19

<210> 2010

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2010

ucauggaggc augguuccc 19

<210> 2011

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2011

gaaccaugcc uccaugauc 19

<210> 2012

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2012

gaucauggag gcaugguuc 19

<210> 2013

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2013

aaccaugccu ccaugaucc 19

<210> 2014

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2014

ggaucaugga ggcaugguu 19

<210> 2015

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2015

accaugccuc caugaucca 19

<210> 2016

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2016

uggaucaugg aggcauggu 19

<210> 2017

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2017

ccaugccucc augauccaa 19

<210> 2018

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2018

uuggaucaug gaggcaugg 19

<210> 2019

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2019

caugccucca ugauccaag 19

<210> 2020

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2020

cuuggaucau ggaggcaug 19

<210> 2021

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2021

augccuccau gauccaagg 19

<210> 2022

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2022

ccuuggauca uggaggcau 19

<210> 2023

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2023

ugccuccaug auccaaggg 19

<210> 2024

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2024

cccuuggauc auggaggca 19

<210> 2025

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2025

uccaugaucc aagggauuc 19

<210> 2026

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2026

gaaucccuug gaucaugga 19

<210> 2027

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2027

ccaugaucca agggauucg 19

<210> 2028

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2028

cgaaucccuu ggaucaugg 19

<210> 2029

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2029

caugauccaa gggauucga 19

<210> 2030

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2030

ucgaaucccu uggaucaug 19

<210> 2031

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2031

augauccaag ggauucgaa 19

<210> 2032

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2032

uucgaauccc uuggaucau 19

<210> 2033

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2033

ugauccaagg gauucgaaa 19

<210> 2034

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2034

uuucgaaucc cuuggauca 19

<210> 2035

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2035

gauccaaggg auucgaaac 19

<210> 2036

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2036

guuucgaauc ccuuggauc 19

<210> 2037

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2037

uccaagggau ucgaaacag 19

<210> 2038

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2038

cuguuucgaa ucccuugga 19

<210> 2039

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2039

ccaagggauu cgaaacagc 19

<210> 2040

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2040

gcuguuucga aucccuugg 19

<210> 2041

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2041

caagggauuc gaaacagcc 19

<210> 2042

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2042

ggcuguuucg aaucccuug 19

<210> 2043

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2043

aagggauucg aaacagccg 19

<210> 2044

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2044

cggcuguuuc gaaucccuu 19

<210> 2045

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2045

agggauucga aacagccga 19

<210> 2046

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2046

ucggcuguuu cgaaucccu 19

<210> 2047

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2047

gggauucgaa acagccgag 19

<210> 2048

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2048

cucggcuguu ucgaauccc 19

<210> 2049

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2049

ggauucgaaa cagccgagu 19

<210> 2050

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2050

acucggcugu uucgaaucc 19

<210> 2051

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2051

gauucgaaac agccgagug 19

<210> 2052

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2052

cacucggcug uuucgaauc 19

<210> 2053

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2053

auucgaaaca gccgagugc 19

<210> 2054

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2054

gcacucggcu guuucgaau 19

<210> 2055

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2055

uucgaaacag ccgagugcc 19

<210> 2056

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2056

ggcacucggc uguuucgaa 19

<210> 2057

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2057

ucgaaacagc cgagugcca 19

<210> 2058

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2058

uggcacucgg cuguuucga 19

<210> 2059

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2059

cgaaacagcc gagugccaa 19

<210> 2060

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2060

uuggcacucg gcuguuucg 19

<210> 2061

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2061

gaaacagccg agugccaaa 19

<210> 2062

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2062

uuuggcacuc ggcuguuuc 19

<210> 2063

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2063

aaacagccga gugccaaag 19

<210> 2064

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2064

cuuuggcacu cggcuguuu 19

<210> 2065

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2065

aacagccgag ugccaaagu 19

<210> 2066

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2066

acuuuggcac ucggcuguu 19

<210> 2067

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2067

acagccgagu gccaaagua 19

<210> 2068

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2068

uacuuuggca cucggcugu 19

<210> 2069

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2069

cagccgagug ccaaaguac 19

<210> 2070

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2070

guacuuuggc acucggcug 19

<210> 2071

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2071

gccgagugcc aaaguacau 19

<210> 2072

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2072

auguacuuug gcacucggc 19

<210> 2073

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2073

ccgagugcca aaguacauc 19

<210> 2074

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2074

gauguacuuu ggcacucgg 19

<210> 2075

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2075

cgagugccaa aguacaucu 19

<210> 2076

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2076

agauguacuu uggcacucg 19

<210> 2077

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2077

gagugccaaa guacaucuu 19

<210> 2078

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2078

aagauguacu uuggcacuc 19

<210> 2079

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2079

agugccaaag uacaucuuc 19

<210> 2080

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2080

gaagauguac uuuggcacu 19

<210> 2081

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2081

gugccaaagu acaucuucc 19

<210> 2082

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2082

ggaagaugua cuuuggcac 19

<210> 2083

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2083

ugccaaagua caucuuccg 19

<210> 2084

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2084

cggaagaugu acuuuggca 19

<210> 2085

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2085

gccaaaguac aucuuccgc 19

<210> 2086

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2086

gcggaagaug uacuuuggc 19

<210> 2087

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2087

ccaaaguaca ucuuccgcc 19

<210> 2088

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2088

ggcggaagau guacuuugg 19

<210> 2089

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2089

caaaguacau cuuccgcca 19

<210> 2090

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2090

uggcggaaga uguacuuug 19

<210> 2091

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2091

aaaguacauc uuccgccac 19

<210> 2092

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2092

guggcggaag auguacuuu 19

<210> 2093

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2093

aaguacaucu uccgccaca 19

<210> 2094

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2094

uguggcggaa gauguacuu 19

<210> 2095

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2095

aguacaucuu ccgccacaa 19

<210> 2096

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2096

uuguggcgga agauguacu 19

<210> 2097

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2097

guacaucuuc cgccacaau 19

<210> 2098

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2098

auuguggcgg aagauguac 19

<210> 2099

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2099

uacaucuucc gccacaaug 19

<210> 2100

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2100

cauuguggcg gaagaugua 19

<210> 2101

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2101

acaucuuccg ccacaauga 19

<210> 2102

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2102

ucauuguggc ggaagaugu 19

<210> 2103

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2103

caucuuccgc cacaaugau 19

<210> 2104

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2104

aucauugugg cggaagaug 19

<210> 2105

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2105

aucuuccgcc acaaugaug 19

<210> 2106

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2106

caucauugug gcggaagau 19

<210> 2107

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2107

ucuuccgcca caaugaugu 19

<210> 2108

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2108

acaucauugu ggcggaaga 19

<210> 2109

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2109

cuuccgccac aaugauguc 19

<210> 2110

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2110

gacaucauug uggcggaag 19

<210> 2111

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2111

uuccgccaca augauguca 19

<210> 2112

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2112

ugacaucauu guggcggaa 19

<210> 2113

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2113

uccgccacaa ugaugucag 19

<210> 2114

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2114

cugacaucau uguggcgga 19

<210> 2115

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2115

ccgccacaau gaugucagc 19

<210> 2116

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2116

gcugacauca uuguggcgg 19

<210> 2117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2117

cgccacaaug augucagcc 19

<210> 2118

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2118

ggcugacauc auuguggcg 19

<210> 2119

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2119

gccacaauga ugucagcca 19

<210> 2120

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2120

uggcugacau cauuguggc 19

<210> 2121

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2121

cucagagaac ugcugcaaa 19

<210> 2122

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2122

uuugcagcag uucucugag 19

<210> 2123

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2123

ucagagaacu gcugcaaag 19

<210> 2124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2124

cuuugcagca guucucuga 19

<210> 2125

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2125

cagagaacug cugcaaaga 19

<210> 2126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2126

ucuuugcagc aguucucug 19

<210> 2127

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2127

agagaacugc ugcaaagau 19

<210> 2128

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2128

aucuuugcag caguucucu 19

<210> 2129

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2129

gagaacugcu gcaaagauc 19

<210> 2130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2130

gaucuuugca gcaguucuc 19

<210> 2131

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2131

agaacugcug caaagaucu 19

<210> 2132

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2132

agaucuuugc agcaguucu 19

<210> 2133

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2133

gaacugcugc aaagaucug 19

<210> 2134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2134

cagaucuuug cagcaguuc 19

<210> 2135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2135

aacugcugca aagaucuga 19

<210> 2136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2136

ucagaucuuu gcagcaguu 19

<210> 2137

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2137

acugcugcaa agaucugac 19

<210> 2138

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2138

gucagaucuu ugcagcagu 19

<210> 2139

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2139

cugcugcaaa gaucugacc 19

<210> 2140

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2140

ggucagaucu uugcagcag 19

<210> 2141

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2141

ugcugcaaag aucugaccc 19

<210> 2142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2142

gggucagauc uuugcagca 19

<210> 2143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2143

ucagucccca agauugugg 19

<210> 2144

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2144

ccacaaucuu ggggacuga 19

<210> 2145

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2145

caguccccaa gauuguggc 19

<210> 2146

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2146

gccacaaucu uggggacug 19

<210> 2147

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2147

agucccccaag auuguggca 19

<210> 2148

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2148

ugccacaauc uuggggacu 19

<210> 2149

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2149

uccccaagau uguggcauu 19

<210> 2150

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2150

aaugccacaa ucuuugggga 19

<210> 2151

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2151

ccccaagauu guggcauuuu 19

<210> 2152

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2152

aaaugccaca aucuugggg 19

<210> 2153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2153

cccaagauug uggcauuug 19

<210> 2154

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2154

caaaugccac aaucuuggg 19

<210> 2155

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2155

ccaagauugu ggcauuuga 19

<210> 2156

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2156

ucaaaugcca caaucuugg 19

<210> 2157

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2157

caagauugug gcauuugaa 19

<210> 2158

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2158

uucaaaugcc acaaucuug 19

<210> 2159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2159

aagauugugg cauuugaaa 19

<210> 2160

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2160

uuucaaaugc cacaaucuu 19

<210> 2161

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2161

agauuguggc auuugaaac 19

<210> 2162

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2162

guuucaaaug ccacaaucu 19

<210> 2163

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2163

gauuguggca uuugaaacu 19

<210> 2164

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2164

aguuucaaau gccacaauc 19

<210> 2165

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2165

auuguggcau uugaaacug 19

<210> 2166

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2166

caguuucaaa ugccacaau 19

<210> 2167

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2167

uuguggcauu ugaaacugu 19

<210> 2168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2168

acaguuucaa augccacaa 19

<210> 2169

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2169

uguggcauuu gaaacuguc 19

<210> 2170

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2170

gacaguuuca aaugccaca 19

<210> 2171

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2171

guggcauuug aaacugucc 19

<210> 2172

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2172

ggacaguuuc aaaugccac 19

<210> 2173

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2173

uggcauuuga aacugucca 19

<210> 2174

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2174

uggacaguuu caaaugcca 19

<210> 2175

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2175

ggcauuugaa acuguccau 19

<210> 2176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2176

auggacaguu ucaaaugcc 19

<210> 2177

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2177

gcauuugaaa cuguccauu 19

<210> 2178

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2178

aauggacagu uucaaaugc 19

<210> 2179

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2179

cauuugaaac uguccauuc 19

<210> 2180

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2180

gaauggacag uuucaaaug 19

<210> 2181

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2181

auuugaaacu guccauuca 19

<210> 2182

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2182

ugaauggaca guuucaaau 19

<210> 2183

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2183

uugaaacugu ccauucaau 19

<210> 2184

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2184

auugaaugga caguuucaa 19

<210> 2185

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2185

ugaaacuguc cauucaaug 19

<210> 2186

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2186

cauugaaugg acaguuuca 19

<210> 2187

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2187

gaaacugucc auucaaugg 19

<210> 2188

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2188

ccauugaaug gacaguuuc 19

<210> 2189

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2189

aaacugucca uucaaugga 19

<210> 2190

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2190

uccauugaau ggacaguuu 19

<210> 2191

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2191

aacuguccau ucaauggau 19

<210> 2192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2192

auccauugaa uggacaguu 19

<210> 2193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2193

acuguccauu caauggaug 19

<210> 2194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2194

cauccauuga auggacagu 19

<210> 2195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2195

cuguccauuc aauggaugg 19

<210> 2196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2196

ccauccauug aauggacag 19

<210> 2197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2197

uguccauuca auggauggg 19

<210> 2198

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2198

cccauccauu gaauggaca 19

<210> 2199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2199

guccauucaa uggaugggg 19

<210> 2200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2200

ccccauccau ugaauggac 19

<210> 2201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2201

uccauucaau ggaugggc 19

<210> 2202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2202

gccccaucca uugaaugga 19

<210> 2203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2203

gugugcccac uggaagagc 19

<210> 2204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2204

gcucuuccag ugggcacac 19

<210> 2205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2205

ugugcccacu ggaagagcu 19

<210> 2206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2206

agcucuucca gugggcaca 19

<210> 2207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2207

gugcccacug gaagagcug 19

<210> 2208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2208

cagcucuucc agugggcac 19

<210> 2209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2209

ugcccacugg aagagcugu 19

<210> 2210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2210

acagcucuuc cagugggca 19

<210> 2211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2211

gcccacugga agagcugug 19

<210> 2212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2212

cacagcucuu ccagugggc 19

<210> 2213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2213

cccacuggaa gagcugugu 19

<210> 2214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2214

acacagcucu uccaguggg 19

<210> 2215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2215

ccacuggaag agcugugug 19

<210> 2216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2216

cacacagcuc uuccagugg 19

<210> 2217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2217

cacuggaaga gcuguguga 19

<210> 2218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2218

ucacacagcu cuuccagug 19

<210> 2219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2219

acuggaagag cugugugau 19

<210> 2220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2220

aucacacagc ucuuccagu 19

<210> 2221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2221

cuggaagagc ugugugaug 19

<210> 2222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2222

caucacacag cucuuccag 19

<210> 2223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2223

uggaagagcu gugugaugu 19

<210> 2224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2224

acaucacaca gcucuucca 19

<210> 2225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2225

ggaagagcug ugugaugug 19

<210> 2226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2226

cacaucacac agcucuucc 19

<210> 2227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2227

gaagagcugu gugaugugg 19

<210> 2228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2228

ccacaucaca cagcucuuc 19

<210> 2229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2229

aagagcugug ugauguggc 19

<210> 2230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2230

gccacaucac acagcucuu 19

<210> 2231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2231

agagcugugu gauguggcc 19

<210> 2232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2232

ggccacauca cacagcucu 19

<210> 2233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2233

gagcugugug auguggccc 19

<210> 2234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2234

gggccacauc acacagcuc 19

<210> 2235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2235

agcuguguga uguggccca 19

<210> 2236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2236

ugggccacau cacacagcu 19

<210> 2237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2237

gcugugugau guggcccau 19

<210> 2238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2238

augggccaca ucacacagc 19

<210> 2239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2239

cugugugaug uggcccaug 19

<210> 2240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2240

caugggccac aucacacag 19

<210> 2241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2241

ugugugaugu ggcccauga 19

<210> 2242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2242

ucaugggcca caucacaca 19

<210> 2243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2243

gugugaugug gcccaugag 19

<210> 2244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2244

cucaugggcc acaucacac 19

<210> 2245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2245

ugugaugugg cccaugagu 19

<210> 2246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2246

acucaugggc cacaucaca 19

<210> 2247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2247

gauguggccc augaguuug 19

<210> 2248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2248

caaacucaug ggccacauc 19

<210> 2249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2249

auguggccca ugaguuugg 19

<210> 2250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2250

ccaaacucau gggccacau 19

<210> 2251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2251

uguggcccau gaguuugga 19

<210> 2252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2252

uccaaacuca ugggccaca 19

<210> 2253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2253

guggcccaug aguuuggag 19

<210> 2254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2254

cuccaaacuc augggccac 19

<210> 2255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2255

uggcccauga guuuggagc 19

<210> 2256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2256

gcuccaaacu caugggcca 19

<210> 2257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2257

ggcccaugag uuuggagca 19

<210> 2258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2258

ugcuccaaac ucaugggcc 19

<210> 2259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2259

gcccaugagu uuggagcaa 19

<210> 2260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2260

uugcuccaaa cucaugggc 19

<210> 2261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2261

cccaugaguu uggagcaau 19

<210> 2262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2262

auugcuccaa acucauggg 19

<210> 2263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2263

ccaugaguuu ggagcaauc 19

<210> 2264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2264

gauugcucca aacucaugg 19

<210> 2265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2265

augaguuugg agcaaucac 19

<210> 2266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2266

gugauugcuc caaacucau 19

<210> 2267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2267

ugaguuugga gcaaucacc 19

<210> 2268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2268

ggugauugcu ccaaacuca 19

<210> 2269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2269

aguuuggagc aaucaccuu 19

<210> 2270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2270

aaggugauug cuccaaacu 19

<210> 2271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2271

guuuggagca aucaccuuc 19

<210> 2272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2272

gaaggugauu gcuccaaac 19

<210> 2273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2273

uuuggagcaa ucaccuucg 19

<210> 2274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2274

cgaaggugau ugcuccaaa 19

<210> 2275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2275

uuggagcaau caccuucgu 19

<210> 2276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2276

acgaagguga uugcuccaa 19

<210> 2277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2277

uggagcaauc accuucgug 19

<210> 2278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2278

cacgaaggug auugcucca 19

<210> 2279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2279

ggagcaauca ccuucgugg 19

<210> 2280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2280

ccacgaaggu gauugcucc 19

<210> 2281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2281

gagcaaucac cuucgugga 19

<210> 2282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2282

uccacgaagg ugauugcuc 19

<210> 2283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2283

agcaaucacc uucguggau 19

<210> 2284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2284

auccacgaag gugauugcu 19

<210> 2285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2285

gcaaucaccu ucguggaug 19

<210> 2286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2286

cauccacgaa ggugauugc 19

<210> 2287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2287

caaucaccuu cguggauga 19

<210> 2288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2288

ucauccacga aggugauug 19

<210> 2289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2289

aaucaccuuc guggaugag 19

<210> 2290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2290

cucauccacg aaggugauu 19

<210> 2291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2291

aucaccuucg uggaugagg 19

<210> 2292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2292

ccucauccac gaaggugau 19

<210> 2293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2293

ucaccuucgu ggaugaggu 19

<210> 2294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2294

accucaucca cgaagguga 19

<210> 2295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2295

caccuucgug gaugagguc 19

<210> 2296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2296

gaccucaucc acgaaggug 19

<210> 2297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2297

accuucgugg augaggucc 19

<210> 2298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2298

ggaccucauc cacgaaggu 19

<210> 2299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2299

ccuucgugga ugaggucca 19

<210> 2300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2300

uggaccucau ccacgaagg 19

<210> 2301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2301

cuucguggau gagguccac 19

<210> 2302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2302

guggaccuca uccacgaag 19

<210> 2303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2303

uucguggaug agguccacg 19

<210> 2304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2304

cguggaccuc auccacgaa 19

<210> 2305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2305

ucguggauga gguccacgc 19

<210> 2306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2306

gcguggaccu cauccacga 19

<210> 2307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2307

cguggaugag guccacgca 19

<210> 2308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2308

ugcguggacc ucauccacg 19

<210> 2309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2309

guggaugagg uccacgcag 19

<210> 2310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2310

cugcguggac cucauccac 19

<210> 2311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2311

uggaugaggu ccacgcagu 19

<210> 2312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2312

acugcgugga ccucaucca 19

<210> 2313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2313

ggaugagguc cacgcagug 19

<210> 2314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2314

cacugcgugg accucaucc 19

<210> 2315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2315

gaugaggucc acgcagugg 19

<210> 2316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2316

ccacugcgug gaccucauc 19

<210> 2317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2317

augaggucca cgcaguggg 19

<210> 2318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2318

cccacugcgu ggaccucau 19

<210> 2319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2319

ugagguccac gcagugggg 19

<210> 2320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2320

ccccacugcg uggaccuca 19

<210> 2321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2321

gagguccacg caguggggc 19

<210> 2322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2322

gccccacugc guggaccuc 19

<210> 2323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2323

agguccacgc aguggggcu 19

<210> 2324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2324

agccccacug cguggaccu 19

<210> 2325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2325

ggggcucgag gcggaggga 19

<210> 2326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2326

ucccuccgcc ucgagcccc 19

<210> 2327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2327

gggcucgagg cggagggau 19

<210> 2328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2328

aucccuccgc cucgagccc 19

<210> 2329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2329

ggcucgaggc ggagggauu 19

<210> 2330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2330

aaucccuccg ccucgagcc 19

<210> 2331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2331

gcucgaggcg gagggauug 19

<210> 2332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2332

caaucccucc gccucgagc 19

<210> 2333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2333

cucgaggcgg agggauugg 19

<210> 2334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2334

ccaaucccuc cgccucgag 19

<210> 2335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2335

ucgaggcgga gggauuggg 19

<210> 2336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2336

cccaaucccu ccgccucga 19

<210> 2337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2337

cgaggcggag ggauuggg 19

<210> 2338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2338

ccccaauccc uccgccucg 19

<210> 2339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2339

gaggcggagg gauuggga 19

<210> 2340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2340

uccccaaucc cuccgccuc 19

<210> 2341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2341

aggcggaggg auuggggau 19

<210> 2342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2342

aucccaauc ccuccgccu 19

<210> 2343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2343

ggcggaggga uuggggauc 19

<210> 2344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2344

gaucccaau cccuccgcc 19

<210> 2345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2345

gcggagggau uggggaucg 19

<210> 2346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2346

cgaucccaa ucccuccgc 19

<210> 2347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2347

cggagggauu ggggaucgg 19

<210> 2348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2348

ccgaucccca aucccuccg 19

<210> 2349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2349

ggagggauug gggaucggg 19

<210> 2350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2350

cccgaucccc aaucccucc 19

<210> 2351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2351

gagggauugg ggaucggga 19

<210> 2352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2352

ucccgauccc caaucccuc 19

<210> 2353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2353

agggauuggg gaucgggau 19

<210> 2354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2354

aucccgaucc ccaaucccu 19

<210> 2355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2355

gggauugggg aucgggaug 19

<210> 2356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2356

caucccgauc cccaauccc 19

<210> 2357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2357

ggauugggga ucgggaugg 19

<210> 2358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2358

ccaucccgau ccccaaucc 19

<210> 2359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2359

gauuggggau cgggaugga 19

<210> 2360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2360

uccaucccga uccccaauc 19

<210> 2361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2361

auuggggauc gggauggag 19

<210> 2362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2362

cuccaucccg auccccaau 19

<210> 2363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2363

uuggggaucg ggauggagu 19

<210> 2364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2364

acuccauccc gauccccaa 19

<210> 2365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2365

uggggaucgg gauggaguc 19

<210> 2366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2366

gacuccaucc cgaucccca 19

<210> 2367

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2367

gggaucggga uggagucau 19

<210> 2368

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2368

augacuccau cccgauccc 19

<210> 2369

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2369

ggaucgggau ggagucaug 19

<210> 2370

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2370

caugacucca ucccgaucc 19

<210> 2371

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2371

gaucgggaug gagucaugc 19

<210> 2372

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2372

gcaugacucc aucccgauc 19

<210> 2373

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2373

aucgggaugg agucaugcc 19

<210> 2374

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2374

ggcaugacuc caucccgau 19

<210> 2375

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2375

ucgggaugga gucaugcca 19

<210> 2376

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2376

uggcaugacu ccaucccga 19

<210> 2377

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2377

cgggauggag ucaugccaa 19

<210> 2378

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2378

uuggcaugac uccaucccg 19

<210> 2379

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2379

gggauggagu caugccaaa 19

<210> 2380

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2380

uuuggcauga cuccauccc 19

<210> 2381

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2381

ggauggaguc augccaaaa 19

<210> 2382

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2382

uuuuggcaug acuccaucc 19

<210> 2383

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2383

gauggaguca ugccaaaaa 19

<210> 2384

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2384

uuuuuggcau gacuccauc 19

<210> 2385

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2385

auggagucau gccaaaaau 19

<210> 2386

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2386

auuuuuggca ugacuccau 19

<210> 2387

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2387

uggagucaug ccaaaaaug 19

<210> 2388

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2388

cauuuuuggc augacucca 19

<210> 2389

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2389

ggagucaugc caaaaaugg 19

<210> 2390

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2390

ccauuuuugg caugacucc 19

<210> 2391

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2391

gagucaugcc aaaaaugga 19

<210> 2392

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2392

uccauuuuug gcaugacuc 19

<210> 2393

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2393

agucaugcca aaaauggac 19

<210> 2394

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2394

guccauuuuu ggcaugacu 19

<210> 2395

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2395

ucaugccaaa aauggacau 19

<210> 2396

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2396

auguccauuu uuggcauga 19

<210> 2397

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2397

caugccaaaa auggacauc 19

<210> 2398

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2398

gauguccauu uuuggcaug 19

<210> 2399

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2399

gccaaaaaug gacaucauu 19

<210> 2400

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2400

aaugaugucc auuuuuggc 19

<210> 2401

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2401

caaaaaugga caucauuuc 19

<210> 2402

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2402

gaaaugaugu ccauuuuug 19

<210> 2403

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2403

aaaaauggac aucauuucu 19

<210> 2404

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2404

agaaaugaug uccauuuuu 19

<210> 2405

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2405

aaaauggaca ucauuucug 19

<210> 2406

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2406

cagaaaugau guccauuuu 19

<210> 2407

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2407

aaauggacau cauuucugg 19

<210> 2408

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2408

ccagaaauga uguccauuu 19

<210> 2409

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2409

aauggacauc auuucugga 19

<210> 2410

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2410

uccagaaaug auguccauu 19

<210> 2411

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2411

auggacauca uuucuggaa 19

<210> 2412

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2412

uuccagaaau gauguccau 19

<210> 2413

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2413

uggacaucau uucuggaac 19

<210> 2414

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2414

guuccagaaa ugaugucca 19

<210> 2415

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2415

ggacaucauu ucuggaaca 19

<210> 2416

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2416

uguuccagaa augaugucc 19

<210> 2417

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2417

gacaucauuu cuggaacac 19

<210> 2418

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2418

guguuccaga aaugauguc 19

<210> 2419

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2419

acaucauuuc uggaacacu 19

<210> 2420

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2420

aguguuccag aaaugaugu 19

<210> 2421

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2421

caucauuucu ggaacacuu 19

<210> 2422

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2422

aaguguucca gaaaugaug 19

<210> 2423

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2423

aucauuucug gaacacuug 19

<210> 2424

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2424

caaguguucc agaaaugau 19

<210> 2425

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2425

ucauuucugg aacacuugg 19

<210> 2426

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2426

ccaaguguuc cagaaauga 19

<210> 2427

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2427

cauuucugga acacuuggc 19

<210> 2428

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2428

gccaaguguu ccagaaaug 19

<210> 2429

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2429

auuucuggaa cacuuggca 19

<210> 2430

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2430

ugccaagugu uccagaaau 19

<210> 2431

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2431

uuucuggaac acuuggcaa 19

<210> 2432

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2432

uugccaagug uuccagaaa 19

<210> 2433

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2433

uucuggaaca cuuggcaaa 19

<210> 2434

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2434

uuugccaagu guuccagaa 19

<210> 2435

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2435

ucuggaacac uuggcaaag 19

<210> 2436

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2436

cuuugccaag uguuccaga 19

<210> 2437

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2437

cuggaacacu uggcaaagc 19

<210> 2438

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2438

gcuuugccaa guguuccag 19

<210> 2439

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2439

uggaacacuu ggcaaagcc 19

<210> 2440

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2440

ggcuuugcca aguguucca 19

<210> 2441

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2441

ggaacacuug gcaaagccu 19

<210> 2442

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2442

aggcuuugcc aaguguucc 19

<210> 2443

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2443

gaacacuugg caaagccuu 19

<210> 2444

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2444

aaggcuuugc caaguguuc 19

<210> 2445

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2445

aacacuuggc aaagccuuu 19

<210> 2446

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2446

aaaggcuuug ccaaguguu 19

<210> 2447

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2447

acacuuggca aagccuuug 19

<210> 2448

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2448

caaaggcuuu gccaagugu 19

<210> 2449

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2449

cacuuggcaa agccuuugg 19

<210> 2450

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2450

ccaaaggcuu ugccaagug 19

<210> 2451

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2451

uguguuggag gguacaucg 19

<210> 2452

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2452

cgauguaccc uccaacaca 19

<210> 2453

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2453

guguuggagg guacaucgc 19

<210> 2454

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2454

gcgauguacc cuccaacac 19

<210> 2455

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2455

uguuggaggg uacaucgcc 19

<210> 2456

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2456

ggcgauguac ccuccaaca 19

<210> 2457

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2457

guuggagggu acaucgcca 19

<210> 2458

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2458

uggcgaugua cccuccaac 19

<210> 2459

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2459

uuggagggua caucgccag 19

<210> 2460

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2460

cuggcgaugu acccuccaa 19

<210> 2461

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2461

uggaggguac aucgccagc 19

<210> 2462

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2462

gcuggcgaug uacccucca 19

<210> 2463

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2463

ggaggguaca ucgccagca 19

<210> 2464

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2464

ugcuggcgau guacccucc 19

<210> 2465

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2465

gaggguacau cgccagcac 19

<210> 2466

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2466

gugcuggcga uguacccuc 19

<210> 2467

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2467

aggguacauc gccagcacg 19

<210> 2468

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2468

cgugcuggcg auguacccu 19

<210> 2469

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2469

ggguacaucg ccagcacga 19

<210> 2470

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2470

ucgugcuggc gauguaccc 19

<210> 2471

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2471

gguacaucgc cagcacgag 19

<210> 2472

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2472

cucgugcugg cgauguacc 19

<210> 2473

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2473

guacaucgcc agcacgagu 19

<210> 2474

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2474

acucgugcug gcgauguac 19

<210> 2475

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2475

uacaucgcca gcacgaguu 19

<210> 2476

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2476

aacucgugcu ggcgaugua 19

<210> 2477

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2477

acaucgccag cacgaguuc 19

<210> 2478

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2478

gaacucgugc uggcgaugu 19

<210> 2479

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2479

caucgccagc acgaguucu 19

<210> 2480

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2480

agaacucgug cuggcgaug 19

<210> 2481

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2481

aucgccagca cgaguucuc 19

<210> 2482

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2482

gagaacucgu gcuggcgau 19

<210> 2483

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2483

ucgccagcac gaguucucu 19

<210> 2484

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2484

agagaacucg ugcuggcga 19

<210> 2485

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2485

cgccagcacg aguucucug 19

<210> 2486

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2486

cagagaacuc gugcuggcg 19

<210> 2487

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2487

gccagcacga guucucuga 19

<210> 2488

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2488

ucagagaacu cgugcuggc 19

<210> 2489

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2489

ccagcacgag uucucugau 19

<210> 2490

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2490

aucagagaac ucgugcugg 19

<210> 2491

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2491

cagcacgagu ucucugauu 19

<210> 2492

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2492

aaucagagaa cucgugcug 19

<210> 2493

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2493

agcacgaguu cucugauug 19

<210> 2494

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2494

caaucagaga acucgugcu 19

<210> 2495

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2495

gcacgaguuc ucugauuga 19

<210> 2496

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2496

ucaaucagag aacucgugc 19

<210> 2497

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2497

cacgaguucu cugauugac 19

<210> 2498

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2498

gucaaucaga gaacucgug 19

<210> 2499

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2499

cgaguucucu gauugacac 19

<210> 2500

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2500

gugucaauca gagaacucg 19

<210> 2501

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2501

guacgguccu augcugcug 19

<210> 2502

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2502

cagcagcaua ggaccguac 19

<210> 2503

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2503

uacgguccua ugcugcugg 19

<210> 2504

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2504

ccagcagcau aggaccgua 19

<210> 2505

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2505

acgguccuau gcugcuggc 19

<210> 2506

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2506

gccagcagca uaggaccgu 19

<210> 2507

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2507

cgguccuaug cugcuggcu 19

<210> 2508

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2508

agccagcagc auaggaccg 19

<210> 2509

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2509

gguccuaugc ugcuggcuu 19

<210> 2510

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2510

aagccagcag cauaggacc 19

<210> 2511

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2511

guccuaugcu gcuggcuuc 19

<210> 2512

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2512

gaagccagca gcauaggac 19

<210> 2513

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2513

uccuaugcug cuggcuuca 19

<210> 2514

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2514

ugaagccagc agcauagga 19

<210> 2515

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2515

ccuaugcugc uggcuucau 19

<210> 2516

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2516

augaagccag cagcauagg 19

<210> 2517

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2517

cuaugcugcu ggcuucauc 19

<210> 2518

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2518

gaugaagcca gcagcauag 19

<210> 2519

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2519

uaugcugcug gcuucaucu 19

<210> 2520

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2520

agaugaagcc agcagcaua 19

<210> 2521

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2521

augcugcugg cuucaucuu 19

<210> 2522

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2522

aagaugaagc cagcagcau 19

<210> 2523

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2523

ugcugcuggc uucaucuuc 19

<210> 2524

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2524

gaagaugaag ccagcagca 19

<210> 2525

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2525

gcugcuggcu ucaucuuca 19

<210> 2526

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2526

ugaagaugaa gccagcagc 19

<210> 2527

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2527

cugcuggcuu caucuucac 19

<210> 2528

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2528

gugaagauga agccagcag 19

<210> 2529

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2529

ugcuggcuuc aucuucacc 19

<210> 2530

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2530

ggugaagaug aagccagca 19

<210> 2531

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2531

gcuggcuuca ucuucacca 19

<210> 2532

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2532

uggugaagau gaagccagc 19

<210> 2533

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2533

cuggcuucau cuucaccac 19

<210> 2534

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2534

guggugaaga ugaagccag 19

<210> 2535

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2535

uggcuucauc uucaccacc 19

<210> 2536

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2536

gguggugaag augaagcca 19

<210> 2537

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2537

ggcuucaucu ucaccaccu 19

<210> 2538

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2538

agguggugaa gaugaagcc 19

<210> 2539

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2539

gcuucaucuu caccaccuc 19

<210> 2540

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2540

gaggugguga agaugaagc 19

<210> 2541

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2541

cuucaucuuc accaccucu 19

<210> 2542

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2542

agagguggug aagaugaag 19

<210> 2543

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2543

uucaucuuca ccaccucuc 19

<210> 2544

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2544

gagagguggu gaagaugaa 19

<210> 2545

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2545

ucaucuucac caccucucu 19

<210> 2546

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2546

agagaggugg ugaagauga 19

<210> 2547

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2547

caucuucacc accucucug 19

<210> 2548

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2548

cagagaggug gugaagaug 19

<210> 2549

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2549

aucuucacca ccucucugc 19

<210> 2550

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2550

gcagagaggu ggugaagau 19

<210> 2551

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2551

ucuucaccac cucucugcc 19

<210> 2552

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2552

ggcagagagg uggugaaga 19

<210> 2553

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2553

cuucaccacc ucucugcca 19

<210> 2554

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2554

uggcagagag guggugaag 19

<210> 2555

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2555

uucaccaccu cucugccac 19

<210> 2556

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2556

guggcagaga gguggugaa 19

<210> 2557

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2557

ucaccaccuc ucugccacc 19

<210> 2558

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2558

gguggcagag aggugguga 19

<210> 2559

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2559

caccaccucu cugccaccc 19

<210> 2560

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2560

ggguggcaga gagguggug 19

<210> 2561

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2561

accaccucuc ugccaccca 19

<210> 2562

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2562

uggguggcag agagguggu 19

<210> 2563

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2563

ccaccucucu gccacccau 19

<210> 2564

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2564

auggguggca gagaggugg 19

<210> 2565

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2565

caccucucug ccacccaug 19

<210> 2566

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2566

cauggguggc agagaggug 19

<210> 2567

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2567

accucucugc cacccaugc 19

<210> 2568

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2568

gcaugggugg cagagaggu 19

<210> 2569

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2569

ccucucugcc acccaugcu 19

<210> 2570

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2570

agcaugggug gcagagagg 19

<210> 2571

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2571

cucucugcca cccaugcug 19

<210> 2572

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2572

cagcaugggu ggcagagag 19

<210> 2573

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2573

ucucugccac ccaugcugc 19

<210> 2574

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2574

gcagcauggg uggcagaga 19

<210> 2575

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2575

cucugccacc caugcugcu 19

<210> 2576

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2576

agcagcaugg guggcagag 19

<210> 2577

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2577

ucugccaccc augcugcug 19

<210> 2578

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2578

cagcagcaug gguggcaga 19

<210> 2579

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2579

cugccaccca ugcugcugg 19

<210> 2580

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2580

ccagcagcau ggguggcag 19

<210> 2581

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2581

ugccacccau gcugcuggc 19

<210> 2582

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2582

gccagcagca uggguggca 19

<210> 2583

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2583

gccacccaug cugcuggcu 19

<210> 2584

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2584

agccagcagc auggguggc 19

<210> 2585

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2585

ccacccaugc ugcuggcug 19

<210> 2586

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2586

cagccagcag caugggugg 19

<210> 2587

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2587

cacccaugcu gcuggcugg 19

<210> 2588

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2588

ccagccagca gcaugggug 19

<210> 2589

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2589

acccaugcug cuggcugga 19

<210> 2590

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2590

uccagccagc agcaugggu 19

<210> 2591

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2591

cccaugcugc uggcuggag 19

<210> 2592

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2592

cuccagccag cagcauggg 19

<210> 2593

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2593

ccaugcugcu ggcuggagc 19

<210> 2594

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2594

gcuccagcca gcagcaugg 19

<210> 2595

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2595

caugcugcug gcuggagcc 19

<210> 2596

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2596

ggcuccagcc agcagcaug 19

<210> 2597

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2597

augcugcugg cuggagccc 19

<210> 2598

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2598

gggcuccagc cagcagcau 19

<210> 2599

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2599

ugcugcuggc uggagcccu 19

<210> 2600

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2600

agggcuccag ccagcagca 19

<210> 2601

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2601

gcugcuggcu ggagcccug 19

<210> 2602

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2602

cagggcucca gccagcagc 19

<210> 2603

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2603

cugcuggcug gagcccugg 19

<210> 2604

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2604

ccagggcucc agccagcag 19

<210> 2605

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2605

ugcuggcugg agcccugga 19

<210> 2606

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2606

uccagggcuc cagccagca 19

<210> 2607

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2607

gcuggcugga gcccuggag 19

<210> 2608

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2608

cuccagggcu ccagccagc 19

<210> 2609

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2609

cuggcuggag cccuggagu 19

<210> 2610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2610

acuccagggc uccagccag 19

<210> 2611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2611

uggcuggagc ccuggaguc 19

<210> 2612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2612

gacuccaggg cuccagcca 19

<210> 2613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2613

ggcuggagcc cuggagucu 19

<210> 2614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2614

agacuccagg gcuccagcc 19

<210> 2615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2615

gcuggagccc uggagucug 19

<210> 2616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2616

cagacuccag ggcuccagc 19

<210> 2617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2617

cuggagcccu ggagucugu 19

<210> 2618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2618

acagacucca gggcuccag 19

<210> 2619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2619

uggagcccug gagucugug 19

<210> 2620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2620

cacagacucc agggcucca 19

<210> 2621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2621

ggagcccugg agucugugc 19

<210> 2622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2622

gcacagacuc cagggcucc 19

<210> 2623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2623

gagcccugga gucugugcg 19

<210> 2624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2624

cgcacagacu ccagggcuc 19

<210> 2625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2625

agcccuggag ucugugcgg 19

<210> 2626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2626

ccgcacagac uccagggcu 19

<210> 2627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2627

gcccuggagu cugugcgga 19

<210> 2628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2628

uccgcacaga cuccagggc 19

<210> 2629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2629

ccuggagucu gugcggauc 19

<210> 2630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2630

gauccgcaca gacuccagg 19

<210> 2631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2631

cuggagucug ugcggaucc 19

<210> 2632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2632

ggauccgcac agacuccag 19

<210> 2633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2633

ggagucugug cggauccug 19

<210> 2634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2634

caggauccgc acagacucc 19

<210> 2635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2635

gagucugugc ggauccuga 19

<210> 2636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2636

ucaggauccg cacagacuc 19

<210> 2637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2637

agucugugcg gauccugaa 19

<210> 2638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2638

uucaggaucc gcacagacu 19

<210> 2639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2639

gucugugcgg auccugaag 19

<210> 2640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2640

cuucaggauc cgcacagac 19

<210> 2641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2641

ucugugcgga uccugaaga 19

<210> 2642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2642

ucuucaggau ccgcacaga 19

<210> 2643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2643

cugugcggau ccugaagag 19

<210> 2644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2644

cucuucagga uccgcacag 19

<210> 2645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2645

ugugcggauc cugaagagc 19

<210> 2646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2646

gcucuucagg auccgcaca 19

<210> 2647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2647

gugcggaucc ugaagagcg 19

<210> 2648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2648

cgcucuucag gauccgcac 19

<210> 2649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2649

ugcggauccu gaagagcgc 19

<210> 2650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2650

gcgcucuuca ggauccgca 19

<210> 2651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2651

gcggauccug aagagcgcu 19

<210> 2652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2652

agcgcucuuc aggauccgc 19

<210> 2653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2653

cggauccuga agagcgcug 19

<210> 2654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2654

cagcgcucuu caggauccg 19

<210> 2655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2655

ggauccugaa gagcgcuga 19

<210> 2656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2656

ucagcgcucu ucaggaucc 19

<210> 2657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2657

gauccugaag agcgcugag 19

<210> 2658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2658

cucagcgcuc uucaggauc 19

<210> 2659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2659

auccugaaga gcgcugagg 19

<210> 2660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2660

ccucagcgcu cuucaggau 19

<210> 2661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2661

uccugaagag cgcugaggg 19

<210> 2662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2662

cccucagcgc ucuucagga 19

<210> 2663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2663

ccugaagagc gcugaggga 19

<210> 2664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2664

ucccucagcg cucuucagg 19

<210> 2665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2665

cugaagagcg cugagggac 19

<210> 2666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2666

gucccucagc gcucuucag 19

<210> 2667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2667

ugaagagcgc ugagggacg 19

<210> 2668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2668

cgucccucag cgcucuuca 19

<210> 2669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2669

gaagagcgcu gagggacgg 19

<210> 2670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2670

ccgucccuca gcgcucuuc 19

<210> 2671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2671

aagagcgcug agggacgggg 19

<210> 2672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2672

cccgucccuc agcgcucuu 19

<210> 2673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2673

agagcgcuga gggacgggu 19

<210> 2674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2674

acccgucccu cagcgcucu 19

<210> 2675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2675

gagcgcugag ggacgggug 19

<210> 2676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2676

cacccguccc ucagcgcuc 19

<210> 2677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2677

agcgcugagg gacgggugc 19

<210> 2678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2678

gcacccgucc cucagcgcu 19

<210> 2679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2679

gcgcugaggg acgggugcu 19

<210> 2680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2680

agcacccguc ccucagcgc 19

<210> 2681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2681

cgcugaggga cgggugcuu 19

<210> 2682

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2682

aagcacccgu cccucagcg 19

<210> 2683

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2683

gcugagggac gggugcuuc 19

<210> 2684

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2684

gaagcacccg ucccucagc 19

<210> 2685

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2685

cugagggacg ggugcuucg 19

<210> 2686

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2686

cgaagcaccc gucccucag 19

<210> 2687

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2687

ugagggacgg gugcuucgc 19

<210> 2688

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2688

gcgaagcacc cgucccuca 19

<210> 2689

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2689

gagggacggg ugcuucgcc 19

<210> 2690

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2690

ggcgaagcac ccgucccuc 19

<210> 2691

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2691

agggacgggu gcuucgccg 19

<210> 2692

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2692

cggcgaagca cccgucccu 19

<210> 2693

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2693

gggacgggug cuucgccgc 19

<210> 2694

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2694

gcggcgaagc acccguccc 19

<210> 2695

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2695

ggacgggugc uucgccgcc 19

<210> 2696

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2696

ggcggcgaag cacccgucc 19

<210> 2697

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2697

gacgggugcu ucgccgcca 19

<210> 2698

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2698

uggcggcgaa gcacccguc 19

<210> 2699

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2699

acgggugcuu cgccgccag 19

<210> 2700

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2700

cuggcggcga agcacccgu 19

<210> 2701

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2701

cgggugcuuc gccgccagc 19

<210> 2702

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2702

gcuggcggcg aagcacccg 19

<210> 2703

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2703

gggugcuucg ccgccagca 19

<210> 2704

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2704

ugcuggcggc gaagcaccc 19

<210> 2705

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2705

ggugcuucgc cgccagcac 19

<210> 2706

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2706

gugcuggcgg cgaagcacc 19

<210> 2707

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2707

gugcuucgcc gccagcacc 19

<210> 2708

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2708

ggugcuggcg gcgaagcac 19

<210> 2709

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2709

ugcuucgccg ccagcacca 19

<210> 2710

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2710

uggugcuggc ggcgaagca 19

<210> 2711

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2711

gcuucgccgc cagcaccag 19

<210> 2712

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2712

cuggugcugg cggcgaagc 19

<210> 2713

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2713

cuucgccgcc agcaccagc 19

<210> 2714

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2714

gcuggugcug gcggcgaag 19

<210> 2715

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2715

uucgccgcca gcaccagcg 19

<210> 2716

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2716

cgcuggugcu ggcggcgaa 19

<210> 2717

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2717

ucgccgccag caccagcgc 19

<210> 2718

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2718

gcgcuggugc uggcggcga 19

<210> 2719

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2719

cgccgccagc accagcgca 19

<210> 2720

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2720

ugcgcuggug cuggcggcg 19

<210> 2721

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2721

gccgccagca ccagcgcaa 19

<210> 2722

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2722

uugcgcuggu gcuggcggc 19

<210> 2723

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2723

ccgccagcac cagcgcaac 19

<210> 2724

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2724

guugcgcugg ugcuggcgg 19

<210> 2725

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2725

cgccagcacc agcgcaacg 19

<210> 2726

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2726

cguugcgcug gugcuggcg 19

<210> 2727

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2727

gccagcacca gcgcaacgu 19

<210> 2728

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2728

acguugcgcu ggugcuggc 19

<210> 2729

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2729

cucaugagac agaugcuaa 19

<210> 2730

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2730

uuagcaucug ucucaugag 19

<210> 2731

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2731

ucaugagaca gaugcuaau 19

<210> 2732

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2732

auuagcaucu gucucauga 19

<210> 2733

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2733

caugagacag augcuaaug 19

<210> 2734

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2734

cauuagcauc ugucucaug 19

<210> 2735

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2735

augagacaga ugcuaaugg 19

<210> 2736

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2736

ccauuagcau cugucucau 19

<210> 2737

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2737

ugagacagau gcuaaugga 19

<210> 2738

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2738

uccauuagca ucugucuca 19

<210> 2739

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2739

agacagaugc uaauggaug 19

<210> 2740

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2740

cauccauuag caucugucu 19

<210> 2741

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2741

gacagaugcu aauggaugc 19

<210> 2742

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2742

gcauccauua gcaucuguc 19

<210> 2743

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2743

acagaugcua auggaugcc 19

<210> 2744

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2744

ggcauccauu agcaucugu 19

<210> 2745

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2745

cagaugcuaa uggaugccg 19

<210> 2746

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2746

cggcauccau uagcaucug 19

<210> 2747

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2747

agaugcuaau ggaugccgg 19

<210> 2748

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2748

ccggcaucca uuagcaucu 19

<210> 2749

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2749

gaugcuaaug gaugccggc 19

<210> 2750

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2750

gccggcaucc auuagcauc 19

<210> 2751

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2751

augcuaaugg augccggcc 19

<210> 2752

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2752

ggccggcauc cauuagcau 19

<210> 2753

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2753

ugcuaaugga ugccggccu 19

<210> 2754

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2754

aggccggcau ccauuagca 19

<210> 2755

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2755

gcuaauggau gccggccuc 19

<210> 2756

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2756

gaggccggca uccauuagc 19

<210> 2757

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2757

cuaauggaug ccggccucc 19

<210> 2758

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2758

ggaggccggc auccauuag 19

<210> 2759

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2759

uaauggaugc cggccuccc 19

<210> 2760

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2760

gggaggccgg cauccauua 19

<210> 2761

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2761

aauggaugcc ggccucccu 19

<210> 2762

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2762

agggaggccg gcauccauu 19

<210> 2763

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2763

auggaugccg gccucccug 19

<210> 2764

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2764

cagggaggcc ggcauccau 19

<210> 2765

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2765

uggaugccgg ccucccugu 19

<210> 2766

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2766

acagggaggc cggcaucca 19

<210> 2767

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2767

ggaugccggc cucccuguu 19

<210> 2768

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2768

aacagggagg ccggcaucc 19

<210> 2769

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2769

gaugccggcc ucccuguug 19

<210> 2770

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2770

caacagggag gccggcauc 19

<210> 2771

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2771

augccggccu cccuguugu 19

<210> 2772

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2772

acaacaggga ggccggcau 19

<210> 2773

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2773

ugccggccuc ccuguuguc 19

<210> 2774

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2774

gacaacaggg aggccggca 19

<210> 2775

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2775

gccggccucc cuguugucc 19

<210> 2776

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2776

ggacaacagg gaggccggc 19

<210> 2777

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2777

ccggccuccc uguugucca 19

<210> 2778

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2778

uggacaacag ggaggccgg 19

<210> 2779

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2779

cggccucccu guuguccac 19

<210> 2780

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2780

guggacaaca gggaggccg 19

<210> 2781

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2781

ggccucccug uuguccacu 19

<210> 2782

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2782

aguggacaac agggaggcc 19

<210> 2783

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2783

gccucccugu uguccacug 19

<210> 2784

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2784

caguggacaa cagggaggc 19

<210> 2785

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2785

ccucccuguu guccacugc 19

<210> 2786

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2786

gcaguggaca acagggagg 19

<210> 2787

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2787

cucccuguug uccacugcc 19

<210> 2788

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2788

ggcaguggac aacagggag 19

<210> 2789

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2789

ucccuguugu ccacugccc 19

<210> 2790

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2790

gggcagugga caacaggga 19

<210> 2791

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2791

cccuguuguc cacugcccc 19

<210> 2792

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2792

ggggcagugg acaacaggg 19

<210> 2793

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2793

ccuguugucc acugcccca 19

<210> 2794

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2794

uggggcagug gacaacagg 19

<210> 2795

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2795

cuguugucca cugccccag 19

<210> 2796

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2796

cuggggcagu ggacaacag 19

<210> 2797

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2797

uguuguccac ugccccagc 19

<210> 2798

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2798

gcuggggcag uggacaaca 19

<210> 2799

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2799

guuguccacu gccccagcc 19

<210> 2800

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2800

ggcuggggca guggacaac 19

<210> 2801

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2801

uuguccacug ccccagcca 19

<210> 2802

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2802

uggcuggggc aguggacaa 19

<210> 2803

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2803

uguccacugc cccagccac 19

<210> 2804

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2804

guggcugggg caguggaca 19

<210> 2805

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2805

guccacugcc ccagccaca 19

<210> 2806

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2806

uguggcuggg gcaguggac 19

<210> 2807

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2807

uccacugccc cagccacau 19

<210> 2808

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2808

auguggcugg ggcagugga 19

<210> 2809

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2809

ccacugcccc agccacauc 19

<210> 2810

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2810

gauguggcug gggcagugg 19

<210> 2811

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2811

cacugcccca gccacauca 19

<210> 2812

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2812

ugauguggcu ggggcagug 19

<210> 2813

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2813

acugccccag ccacaucau 19

<210> 2814

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2814

augauguggc uggggcagu 19

<210> 2815

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2815

cugccccagc cacaucauc 19

<210> 2816

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2816

gaugaugugg cuggggcag 19

<210> 2817

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2817

ugccccagcc acaucaucc 19

<210> 2818

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2818

ggaugaugug gcuggggca 19

<210> 2819

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2819

gccccagcca caucauccc 19

<210> 2820

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2820

gggaugaugu ggcuggggc 19

<210> 2821

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2821

ccccagccac aucaucccu 19

<210> 2822

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2822

agggaugaug uggcugggg 19

<210> 2823

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2823

cccagccaca ucaucccug 19

<210> 2824

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2824

cagggaugau guggcuggg 19

<210> 2825

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2825

ccagccacau caucccugu 19

<210> 2826

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2826

acagggauga uguggcugg 19

<210> 2827

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2827

cagccacauc aucccugug 19

<210> 2828

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2828

cacagggaug auguggcug 19

<210> 2829

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2829

agccacauca ucccugugc 19

<210> 2830

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2830

gcacagggau gauguggcu 19

<210> 2831

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2831

gccacaucau cccugugcg 19

<210> 2832

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2832

cgcacaggga ugauguggc 19

<210> 2833

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2833

ccacaucauc ccugugcgg 19

<210> 2834

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2834

ccgcacaggg augaugugg 19

<210> 2835

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2835

cacaucaucc cugugcggg 19

<210> 2836

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2836

cccgcacagg gaugaugug 19

<210> 2837

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2837

acaucauccc ugugcgggu 19

<210> 2838

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2838

acccgcacag ggaugaugu 19

<210> 2839

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2839

aucaucccug ugcggguug 19

<210> 2840

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2840

caacccgcac agggaugau 19

<210> 2841

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2841

ucaucccugu gcggguugc 19

<210> 2842

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2842

gcaacccgca cagggauga 19

<210> 2843

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2843

caucccugug cggguugca 19

<210> 2844

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2844

ugcaacccgc acagggaug 19

<210> 2845

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2845

aucccugugc ggguugcag 19

<210> 2846

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2846

cugcaacccg cacagggau 19

<210> 2847

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2847

ucccugugcg gguugcaga 19

<210> 2848

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2848

ucugcaaccc gcacaggga 19

<210> 2849

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2849

ccugugcggg uugcagaug 19

<210> 2850

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2850

caucugcaac ccgcacagg 19

<210> 2851

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2851

cugugcgggu ugcagaugc 19

<210> 2852

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2852

gcaucugcaa cccgcacag 19

<210> 2853

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2853

ugugcggguu gcagaugcu 19

<210> 2854

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2854

agcaucugca acccgcaca 19

<210> 2855

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2855

gugcggguug cagaugcug 19

<210> 2856

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2856

cagcaucugc aacccgcac 19

<210> 2857

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2857

ugcggguugc agaugcugc 19

<210> 2858

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2858

gcagcaucug caacccgca 19

<210> 2859

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2859

gcggguugca gaugcugcu 19

<210> 2860

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2860

agcagcaucu gcaacccgc 19

<210> 2861

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2861

cggguugcag augcugcua 19

<210> 2862

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2862

uagcagcauc ugcaacccg 19

<210> 2863

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2863

ggguugcaga ugcugcuaa 19

<210> 2864

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2864

uuagcagcau cugcaaccc 19

<210> 2865

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2865

gguugcagau gcugcuaaa 19

<210> 2866

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2866

uuuagcagca ucugcaacc 19

<210> 2867

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2867

guugcagaug cugcuaaaa 19

<210> 2868

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2868

uuuuagcagc aucugcaac 19

<210> 2869

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2869

uugcagaugc ugcuaaaaa 19

<210> 2870

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2870

uuuuuagcag caucugcaa 19

<210> 2871

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2871

ugcagaugcu gcuaaaaac 19

<210> 2872

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2872

guuuuuagca gcaucugca 19

<210> 2873

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2873

gcagaugcug cuaaaaaca 19

<210> 2874

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2874

uguuuuuagc agcaucugc 19

<210> 2875

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2875

cagaugcugc uaaaaacac 19

<210> 2876

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2876

guguuuuuag cagcaucug 19

<210> 2877

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2877

gaagucugug augaacuaa 19

<210> 2878

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2878

uuaguucauc acagacuuc 19

<210> 2879

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2879

agucugugau gaacuaaug 19

<210> 2880

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2880

cauuaguuca ucacagacu 19

<210> 2881

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2881

ucugugauga acuaaugag 19

<210> 2882

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2882

cucauuaguu caucacaga 19

<210> 2883

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2883

cugugaugaa cuaaugagc 19

<210> 2884

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2884

gcucauuagu ucaucacag 19

<210> 2885

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2885

gugaugaacu aaugagcag 19

<210> 2886

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2886

cugcucauua guucaucac 19

<210> 2887

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2887

ugaugaacua augagcaga 19

<210> 2888

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2888

ucugcucauu aguucauca 19

<210> 2889

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2889

gaugaacuaa ugagcagac 19

<210> 2890

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2890

gucugcucau uaguucauc 19

<210> 2891

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2891

augaacuaau gagcagaca 19

<210> 2892

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2892

ugucugcuca uuaguucau 19

<210> 2893

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2893

ugaacuaaug agcagacau 19

<210> 2894

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2894

augucugcuc auuaguuca 19

<210> 2895

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2895

gaacuaauga gcagacaua 19

<210> 2896

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2896

uaugucugcu cauuaguuc 19

<210> 2897

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2897

aacuaaugag cagacauaa 19

<210> 2898

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2898

uuaugucugc ucauuaguu 19

<210> 2899

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2899

acuaaugagc agacauaac 19

<210> 2900

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2900

guuaugucug cucauuagu 19

<210> 2901

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2901

aaugagcaga cauaacauc 19

<210> 2902

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2902

gauguuaugu cugcucauu 19

<210> 2903

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2903

augagcagac auaacaucu 19

<210> 2904

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2904

agauguuaug ucugcucau 19

<210> 2905

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2905

ugagcagaca uaacaucua 19

<210> 2906

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2906

uagauguuau gucugcuca 19

<210> 2907

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2907

gugcaagcaa ucaauuacc 19

<210> 2908

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2908

gguaauugau ugcuugcac 19

<210> 2909

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2909

ugcaagcaau caauuaccc 19

<210> 2910

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2910

ggguaauuga uugcuugca 19

<210> 2911

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2911

gcaagcaauc aauuacccu 19

<210> 2912

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2912

aggguaauug auugcuugc 19

<210> 2913

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2913

aagcaaucaa uuacccuac 19

<210> 2914

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2914

guaggguaau ugauugcuu 19

<210> 2915

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2915

gugccccggg gagaagagc 19

<210> 2916

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2916

gcucuucucc ccggggcac 19

<210> 2917

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2917

ugccccgggg agaagagcu 19

<210> 2918

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2918

agcucuucuc cccggggca 19

<210> 2919

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2919

gccccgggga gaagagcuc 19

<210> 2920

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2920

gagcucuucu ccccggggc 19

<210> 2921

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2921

ccccggggag aagagcucc 19

<210> 2922

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2922

ggagcucuuc ucccc gggg 19

<210> 2923

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2923

cccggggaga agagcuccu 19

<210> 2924

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2924

aggagcucuu cucccc gggg 19

<210> 2925

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2925

ccggggagaa gagcuccua 19

<210> 2926

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2926

uaggagcucu ucucccc gg 19

<210> 2927

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2927

cggggagaag agcuccuac 19

<210> 2928

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2928

guaggagcuc uucucccg 19

<210> 2929

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2929

ggggagaaga gcuccuacg 19

<210> 2930

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2930

cguaggagcu cuucucccc 19

<210> 2931

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2931

gggagaagag cuccuacgg 19

<210> 2932

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2932

ccguaggagc ucuucuccc 19

<210> 2933

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2933

ggagaagagc uccuacgga 19

<210> 2934

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2934

uccguaggag cucuucucc 19

<210> 2935

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2935

gagaagagcu ccuacggau 19

<210> 2936

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2936

auccguagga gcucuucuc 19

<210> 2937

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2937

accccucacc acacacccc 19

<210> 2938

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2938

ggggugugug gugaggggu 19

<210> 2939

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2939

ccccucacca cacacccca 19

<210> 2940

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2940

uggggugugu ggugagggg 19

<210> 2941

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2941

cccucaccac acaccccag 19

<210> 2942

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2942

cuggggugug uggugaggg 19

<210> 2943

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2943

ccucaccaca caccccaga 19

<210> 2944

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2944

ucuggggugu guggugagg 19

<210> 2945

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2945

cucaccacac accccagau 19

<210> 2946

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2946

aucuggggug uguggugag 19

<210> 2947

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2947

ucaccacaca ccccagaug 19

<210> 2948

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2948

caucuggggu gugugguga 19

<210> 2949

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2949

caccacacac cccagauga 19

<210> 2950

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2950

ucaucugggg uguguggug 19

<210> 2951

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2951

accacacacc ccagaugau 19

<210> 2952

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2952

aucaucuggg gugugguggu 19

<210> 2953

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2953

ccacacaccc cagaugaug 19

<210> 2954

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2954

caucaucugg ggugugugg 19

<210> 2955

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2955

cacacacccc agaugauga 19

<210> 2956

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2956

ucaucaucug gggugugug 19

<210> 2957

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2957

acacacccca gaugaugaa 19

<210> 2958

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2958

uucaucaucu ggggugugu 19

<210> 2959

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2959

cacaccccag augaugaac 19

<210> 2960

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2960

guucaucauc uggggugug 19

<210> 2961

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2961

acaccccaga ugaugaacu 19

<210> 2962

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2962

aguucaucau cuggggugu 19

<210> 2963

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2963

caccccagau gaugaacua 19

<210> 2964

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2964

uaguucauca ucuggggug 19

<210> 2965

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2965

accccagaug augaacuac 19

<210> 2966

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2966

guaguucauc aucuggggu 19

<210> 2967

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2967

cccagaugau gaacuacuu 19

<210> 2968

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2968

aaguaguuca ucaucuggg 19

<210> 2969

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2969

ccagaugaug aacuacuuc 19

<210> 2970

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2970

gaaguaguuc aucaucugg 19

<210> 2971

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2971

cagaugauga acuacuucc 19

<210> 2972

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2972

ggaaguaguu caucaucug 19

<210> 2973

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2973

agaugaugaa cuacuuccu 19

<210> 2974

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2974

aggaaguagu ucaucaucu 19

<210> 2975

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2975

gaugaugaac uacuuccuu 19

<210> 2976

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2976

aaggaaguag uucaucauc 19

<210> 2977

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2977

augaugaacu acuuccuug 19

<210> 2978

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2978

caaggaagua guucaucau 19

<210> 2979

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2979

ugaugaacua cuuccuuga 19

<210> 2980

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2980

ucaaggaagu aguucauca 19

<210> 2981

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2981

gaugaacuac uuccuugag 19

<210> 2982

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2982

cucaaggaag uaguucauc 19

<210> 2983

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2983

augaacuacu uccuugaga 19

<210> 2984

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2984

ucucaaggaa guaguucau 19

<210> 2985

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2985

ugaacuacuu ccuugagaa 19

<210> 2986

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2986

uucucaagga aguaguuca 19

<210> 2987

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2987

gaacuacuuc cuugagaau 19

<210> 2988

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2988

auucucaagg aaguaguuc 19

<210> 2989

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2989

aacuacuucc uugagaauc 19

<210> 2990

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2990

gauucucaag gaaguaguu 19

<210> 2991

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2991

acuacuuccu ugagaaucu 19

<210> 2992

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2992

agauucucaa ggaaguagu 19

<210> 2993

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2993

cuacuuccuu gagaaucug 19

<210> 2994

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2994

cagauucuca aggaaguag 19

<210> 2995

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2995

uacuuccuug agaaucugc 19

<210> 2996

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2996

gcagauucuc aaggaagua 19

<210> 2997

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2997

acuuccuuga gaaucugcu 19

<210> 2998

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2998

agcagauucu caaggaagu 19

<210> 2999

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2999

uggaagcaag uggggcugg 19

<210> 3000

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3000

ccagccccac uugcuucca 19

<210> 3001

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3001

ggaagcaagu ggggcugga 19

<210> 3002

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3002

uccagcccca cuugcuucc 19

<210> 3003

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3003

gaagcaagug gggcuggaa 19

<210> 3004

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3004

uuccagcccc acuugcuuc 19

<210> 3005

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3005

aagcaagugg ggcuggaac 19

<210> 3006

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3006

guuccagccc cacuugcuu 19

<210> 3007

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3007

agcaaguggg gcuggaacu 19

<210> 3008

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3008

aguuccagcc ccacuugcu 19

<210> 3009

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3009

gcaaguggggg cuggaacug 19

<210> 3010

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3010

caguuccagc cccacuugc 19

<210> 3011

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3011

caagugggggc uggaacuga 19

<210> 3012

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3012

ucaguuccag ccccacuug 19

<210> 3013

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3013

aagugggcu ggaacugaa 19

<210> 3014

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3014

uucaguucca gccccacuu 19

<210> 3015

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3015

agugggcug gaacugaag 19

<210> 3016

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3016

cuucaguucc agccccacu 19

<210> 3017

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3017

gugggcugg aacugaagc 19

<210> 3018

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3018

gcuucaguuc cagccccac 19

<210> 3019

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3019

uggggcugga acugaagcc 19

<210> 3020

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3020

ggcuucaguu ccagcccca 19

<210> 3021

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3021

cauuccucag cugagugca 19

<210> 3022

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3022

ugcacucagc ugaggaaug 19

<210> 3023

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3023

auuccucagc ugagugcaa 19

<210> 3024

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3024

uugcacucag cugaggaau 19

<210> 3025

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3025

uuccucagcu gagugcaac 19

<210> 3026

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3026

guugcacuca gcugaggaa 19

<210> 3027

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3027

uccucagcug agugcaacu 19

<210> 3028

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3028

aguugcacuc agcugagga 19

<210> 3029

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3029

ccucagcuga gugcaacuu 19

<210> 3030

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3030

aaguugcacu cagcugagg 19

<210> 3031

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3031

cucagcugag ugcaacuuc 19

<210> 3032

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3032

gaaguugcac ucagcugag 19

<210> 3033

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3033

ucagcugagu gcaacuucu 19

<210> 3034

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3034

agaaguugca cucagcuga 19

<210> 3035

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3035

cagcugagug caacuucug 19

<210> 3036

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3036

cagaaguugc acucagcug 19

<210> 3037

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3037

agcugagugc aacuucugc 19

<210> 3038

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3038

gcagaaguug cacucagcu 19

<210> 3039

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3039

gcugagugca acuucugca 19

<210> 3040

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3040

ugcagaaguu gcacucagc 19

<210> 3041

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3041

cugagugcaa cuucugcag 19

<210> 3042

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3042

cugcagaagu ugcacucag 19

<210> 3043

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3043

ugagugcaac uucugcagg 19

<210> 3044

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3044

ccugcagaag uugcacuca 19

<210> 3045

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3045

gagugcaacu ucugcagga 19

<210> 3046

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3046

uccugcagaa guugcacuc 19

<210> 3047

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3047

agugcaacuu cugcaggag 19

<210> 3048

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3048

cuccugcaga aguugcacu 19

<210> 3049

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3049

gugcaacuuc ugcaggagg 19

<210> 3050

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3050

ccuccugcag aaguugcac 19

<210> 3051

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3051

ugcaacuucu gcaggaggc 19

<210> 3052

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3052

gccuccugca gaaguugca 19

<210> 3053

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3053

gcaacuucug caggaggcc 19

<210> 3054

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3054

ggccuccugc agaaguugc 19

<210> 3055

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3055

caacuucugc aggaggcca 19

<210> 3056

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3056

uggccuccug cagaaguug 19

<210> 3057

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3057

aacuucugca ggaggccac 19

<210> 3058

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3058

guggccuccu gcagaaguu 19

<210> 3059

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3059

acuucugcag gaggccacu 19

<210> 3060

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3060

aguggccucc ugcagaagu 19

<210> 3061

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3061

cuucugcagg aggccacug 19

<210> 3062

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3062

caguggccuc cugcagaag 19

<210> 3063

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3063

uucugcagga ggccacugc 19

<210> 3064

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3064

gcaguggccu ccugcagaa 19

<210> 3065

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3065

ucugcaggag gccacugca 19

<210> 3066

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3066

ugcaguggcc uccugcaga 19

<210> 3067

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3067

cugcaggagg ccacugcau 19

<210> 3068

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3068

augcaguggc cuccugcag 19

<210> 3069

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3069

ugcaggaggc cacugcauu 19

<210> 3070

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3070

aaugcagugg ccuccugca 19

<210> 3071

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3071

gcaggaggcc acugcauuu 19

<210> 3072

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3072

aaaugcagug gccuccugc 19

<210> 3073

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3073

caggaggcca cugcauuuu 19

<210> 3074

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3074

aaaaugcagu ggccuccug 19

<210> 3075

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3075

aggaggccac ugcauuuug 19

<210> 3076

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3076

caaaaugcag uggccuccu 19

<210> 3077

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3077

ggaggccacu gcauuuuga 19

<210> 3078

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3078

ucaaaaugca guggccucc 19

<210> 3079

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3079

gaggccacug cauuuugaa 19

<210> 3080

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3080

uucaaaaugc aguggccuc 19

<210> 3081

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3081

aggccacugc auuuugaag 19

<210> 3082

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3082

cuucaaaaug caguggccu 19

<210> 3083

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3083

ggccacugca uuuugaagu 19

<210> 3084

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3084

acuucaaaau gcaguggcc 19

<210> 3085

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3085

gccacugcau uuugaagug 19

<210> 3086

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3086

cacuucaaaa ugcaguggc 19

<210> 3087

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3087

ccacugcauu uugaaguga 19

<210> 3088

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3088

ucacuucaaa augcagugg 19

<210> 3089

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3089

cacugcauuu ugaagugau 19

<210> 3090

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3090

aucacuucaa aaugcagug 19

<210> 3091

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3091

acugcauuuu gaagugaug 19

<210> 3092

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3092

caucacuuca aaaugcagu 19

<210> 3093

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3093

cugcauuuug aagugauga 19

<210> 3094

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3094

ucaucacuuc aaaaugcag 19

<210> 3095

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3095

ugcauuuuga agugaugag 19

<210> 3096

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3096

cucaucacuu caaaaugca 19

<210> 3097

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3097

gcauuuugaa gugaugagu 19

<210> 3098

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3098

acucaucacu ucaaaaugc 19

<210> 3099

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3099

cauuuugaag ugaugagug 19

<210> 3100

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3100

cacucaucac uucaaaaug 19

<210> 3101

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3101

auuuugaagu gaugaguga 19

<210> 3102

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3102

ucacucauca cuucaaaau 19

<210> 3103

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3103

uuuugaagug augagugaa 19

<210> 3104

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3104

uucacucauc acuucaaaa 19

<210> 3105

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3105

uugaagugau gagugaaag 19

<210> 3106

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3106

cuuucacuca ucacuucaa 19

<210> 3107

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3107

ugaagugaug agugaaaga 19

<210> 3108

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3108

ucuuucacuc aucacuuca 19

<210> 3109

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3109

gaagugauga gugaaagag 19

<210> 3110

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3110

cucuuucacu caucacuuc 19

<210> 3111

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3111

aagugaugag ugaaagaga 19

<210> 3112

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3112

ucucuuucac ucaucacuu 19

<210> 3113

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3113

agugaugagu gaaagagag 19

<210> 3114

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3114

cucucuuuca cucaucacu 19

<210> 3115

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3115

gugaugagug aaagagaga 19

<210> 3116

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3116

ucucucuuuc acucaucac 19

<210> 3117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3117

ugaugaguga aagagagaa 19

<210> 3118

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3118

uucucucuuu cacucauca 19

<210> 3119

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3119

gaugagugaa agagagaag 19

<210> 3120

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3120

cuucucucuu ucacucauc 19

<210> 3121

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3121

augagugaaa gagagaagu 19

<210> 3122

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3122

acuucucucu uucacucau 19

<210> 3123

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3123

ugagugaaag agagaaguc 19

<210> 3124

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3124

gacuucucuc uuucacuca 19

<210> 3125

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3125

gagugaaaga gagaagucc 19

<210> 3126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3126

ggacuucucu cuuucacuc 19

<210> 3127

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3127

agugaaagag agaaguccu 19

<210> 3128

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3128

aggacuucuc ucuuucacu 19

<210> 3129

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3129

gugaaagaga gaaguccua 19

<210> 3130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3130

uaggacuucu cucuuucac 19

<210> 3131

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3131

ugaaagagag aaguccuau 19

<210> 3132

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3132

auaggacuuc ucucuuuca 19

<210> 3133

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3133

gaaagagaga aguccuauu 19

<210> 3134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3134

aauaggacuu cucucuuuc 19

<210> 3135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3135

aaagagagaa guccuauuu 19

<210> 3136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3136

aaauaggacu ucucucuuu 19

<210> 3137

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3137

aagagagaag uccuauuuc 19

<210> 3138

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3138

gaaauaggac uucucucuu 19

<210> 3139

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3139

agagagaagu ccuauuucu 19

<210> 3140

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3140

agaaauagga cuucucucu 19

<210> 3141

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3141

gagagaaguc cuauuucuc 19

<210> 3142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3142

gagaaauagg acuucucuc 19

<210> 3143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3143

agagaagucc uauuucuca 19

<210> 3144

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3144

ugagaaauag gacuucucu 19

<210> 3145

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3145

gagaaguccu auuucucag 19

<210> 3146

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3146

cugagaaaua ggacuucuc 19

<210> 3147

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3147

agaaguccua uucucagg 19

<210> 3148

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3148

ccugagaaau aggacuucu 19

<210> 3149

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3149

gaaguccuau uucucaggc 19

<210> 3150

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3150

gccugagaaa uaggacuuc 19

<210> 3151

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3151

aaguccuauu ucucaggcu 19

<210> 3152

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3152

agccugagaa auaggacuu 19

<210> 3153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3153

aguccuauuu cucaggcuu 19

<210> 3154

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3154

aagccugaga aauaggacu 19

<210> 3155

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3155

guccuauuuc ucaggcuug 19

<210> 3156

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3156

caagccugag aaauaggac 19

<210> 3157

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3157

uccuauuucu caggcuuga 19

<210> 3158

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3158

ucaagccuga gaaauagga 19

<210> 3159

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3159

ccuauuucuc aggcuugag 19

<210> 3160

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3160

cucaagccug agaaauagg 19

<210> 3161

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3161

cuauuucuca ggcuugagc 19

<210> 3162

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3162

gcucaagccu gagaaauag 19

<210> 3163

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3163

uauuucucag gcuugagca 19

<210> 3164

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3164

ugcucaagcc ugagaaaua 19

<210> 3165

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3165

auuucucagg cuugagcaa 19

<210> 3166

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3166

uugcucaagc cugagaaau 19

<210> 3167

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3167

uuucucaggc uugagcaag 19

<210> 3168

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3168

cuugcucaag ccugagaaa 19

<210> 3169

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3169

uucucaggcu ugagcaagu 19

<210> 3170

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3170

acuugcucaa gccugagaa 19

<210> 3171

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3171

ucucaggcuu gagcaaguu 19

<210> 3172

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3172

aacuugcuca agccugaga 19

<210> 3173

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3173

cucaggcuug agcaaguug 19

<210> 3174

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3174

caacuugcuc aagccugag 19

<210> 3175

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3175

ucaggcuuga gcaaguugg 19

<210> 3176

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3176

ccaacuugcu caagccuga 19

<210> 3177

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3177

caggcuugag caaguuggu 19

<210> 3178

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3178

accaacuugc ucaagccug 19

<210> 3179

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3179

gcuugagcaa guugguauc 19

<210> 3180

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3180

gauaccaacu ugcucaagc 19

<210> 3181

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3181

uugagcaagu ugguaucug 19

<210> 3182

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3182

cagauaccaa cuugcucaa 19

<210> 3183

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3183

ugagcaaguu gguaucugc 19

<210> 3184

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3184

gcagauacca acuugcuca 19

<210> 3185

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3185

gagcaaguug guaucugcu 19

<210> 3186

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3186

agcagauacc aacuugcuc 19

<210> 3187

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3187

agcaaguugg uaucugcuc 19

<210> 3188

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3188

gagcagauac caacuugcu 19

<210> 3189

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3189

gcaaguuggu aucugcuca 19

<210> 3190

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3190

ugagcagaua ccaacuugc 19

<210> 3191

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3191

caaguuggua ucugcucag 19

<210> 3192

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3192

cugagcagau accaacuug 19

<210> 3193

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3193

aaguugguau cugcucagg 19

<210> 3194

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3194

ccugagcaga uaccaacuu 19

<210> 3195

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3195

aguugguauc ugcucaggc 19

<210> 3196

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3196

gccugagcag auaccaacu 19

<210> 3197

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3197

guugguaucu gcucaggcc 19

<210> 3198

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3198

ggccugagca gauaccaac 19

<210> 3199

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3199

uugguaucug cucaggccu 19

<210> 3200

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3200

aggccugagc agauaccaa 19

<210> 3201

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3201

ugguaucugc ucaggccug 19

<210> 3202

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3202

caggccugag cagauacca 19

<210> 3203

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3203

gguaucugcu caggccuga 19

<210> 3204

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3204

ucaggccuga gcagauacc 19

<210> 3205

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3205

guaucugcuc aggccugag 19

<210> 3206

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3206

cucaggccug agcagauac 19

<210> 3207

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3207

uaucugcuca ggccugagc 19

<210> 3208

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3208

gcucaggccu gagcagaua 19

<210> 3209

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3209

aucugcucag gccugagca 19

<210> 3210

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3210

ugcucaggcc ugagcagau 19

<210> 3211

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3211

ucugcucagg ccugagcau 19

<210> 3212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3212

augcucaggc cugagcaga 19

<210> 3213

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3213

cugcucaggc cugagcaug 19

<210> 3214

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3214

caugcucagg ccugagcag 19

<210> 3215

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3215

ugcucaggcc ugagcauga 19

<210> 3216

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3216

ucaugcucag gccugagca 19

<210> 3217

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3217

gcucaggccu gagcaugac 19

<210> 3218

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3218

gucaugcuca ggccugagc 19

<210> 3219

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3219

cucaggccug agcaugacc 19

<210> 3220

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3220

ggucaugcuc aggccugag 19

<210> 3221

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3221

ucaggccuga gcaugaccu 19

<210> 3222

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3222

aggucaugcu caggccuga 19

<210> 3223

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3223

caggccugag caugaccuc 19

<210> 3224

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3224

gaggucaugc ucaggccug 19

<210> 3225

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3225

aggccugagc augaccuca 19

<210> 3226

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3226

ugaggucaug cucaggccu 19

<210> 3227

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3227

cacuuaaccc caggccauu 19

<210> 3228

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3228

aauggccugg gguuaagug 19

<210> 3229

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3229

acuuaacccc aggccauua 19

<210> 3230

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3230

uaauggccug ggguuaagu 19

<210> 3231

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3231

cuuaacccca ggccauuau 19

<210> 3232

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3232

auaauggccu gggguuaag 19

<210> 3233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3233

uuaaccccag gccauuauc 19

<210> 3234

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3234

gauaauggcc ugggguuaa 19

<210> 3235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3235

uaaccccagg ccauuauca 19

<210> 3236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3236

ugauaauggc cuggggguua 19

<210> 3237

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3237

aaccccaggc cauuaucau 19

<210> 3238

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3238

augauaaugg ccugggguu 19

<210> 3239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3239

accccaggcc auuaucaua 19

<210> 3240

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3240

uaugauaaug gccuggggu 19

<210> 3241

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3241

cccaggccau uaucauauc 19

<210> 3242

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3242

gauaugauaa uggccuggg 19

<210> 3243

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3243

ccaggccauu aucauaucc 19

<210> 3244

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3244

ggauaugaua auggccugg 19

<210> 3245

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3245

caggccauua ucauaucca 19

<210> 3246

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3246

uggauaugau aauggccug 19

<210> 3247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3247

aggccauuau cauauccag 19

<210> 3248

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3248

cuggauauga uaauggccu 19

<210> 3249

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3249

ggccauuauc auauccaga 19

<210> 3250

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3250

ucuggauaug auaauggcc 19

<210> 3251

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3251

gccauuauca uauccagau 19

<210> 3252

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3252

aucuggauau gauaauggc 19

<210> 3253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3253

cuucagaguu gucuuuaua 19

<210> 3254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3254

uauaaagaca acucugaag 19

<210> 3255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3255

uucagaguug ucuuuauau 19

<210> 3256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3256

auauaaagac aacucugaa 19

<210> 3257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3257

ucagaguugu cuuuauaug 19

<210> 3258

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3258

cauauaaaga caacucuga 19

<210> 3259

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3259

agaguugucu uuauaugug 19

<210> 3260

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3260

cacauauaaa gacaacucu 19

<210> 3261

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3261

uugucuuuau augugaauu 19

<210> 3262

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3262

aauucacaua uaaagacaa 19

<210> 3263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3263

ugucuuuaua ugugaauua 19

<210> 3264

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3264

uaauucacau auaaagaca 19

<210> 3265

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3265

gucuuuauau gugaauuaa 19

<210> 3266

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3266

uuaauucaca uauaaagac 19

<210> 3267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3267

ucuuuauaug ugaauuaag 19

<210> 3268

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3268

cuuaauucac auauaaaga 19

<210> 3269

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3269

cuuuauaugu gaauuaagu 19

<210> 3270

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3270

acuuaauuca cauauaaag 19

<210> 3271

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3271

uuuauaugug aauuaaguu 19

<210> 3272

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3272

aacuuaauuc acauauaaa 19

<210> 3273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3273

uuauauguga auuaaguua 19

<210> 3274

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3274

uaacuuaauu cacauauaa 19

<210> 3275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3275

uauaugugaa uuaaguuau 19

<210> 3276

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3276

auaacuuaau ucacauaua 19

<210> 3277

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3277

auaugugaau uaaguuaua 19

<210> 3278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3278

uauaacuuaa uucacauau 19

<210> 3279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3279

uaugugaauu aaguuauau 19

<210> 3280

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3280

auauaacuua auucacaua 19

<210> 3281

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3281

augugaauua aguuauauu 19

<210> 3282

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3282

aauauaacuu aauucacau 19

<210> 3283

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3283

ugugaauuaa guuauauua 19

<210> 3284

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3284

uaauauaacu uaauucaca 19

<210> 3285

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3285

gugaauuaag uuauauuaa 19

<210> 3286

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3286

uuaauauaac uuaauucac 19

<210> 3287

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3287

ugaauuaagu uauauuaaa 19

<210> 3288

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3288

uuuaauauaa cuuaauuca 19

<210> 3289

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3289

gaauuaaguu auauuaaau 19

<210> 3290

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3290

auuuaauaua acuuaauuc 19

<210> 3291

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3291

aauuaaguua uauuaaauu 19

<210> 3292

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3292

aauuuaauau aacuuaauu 19

<210> 3293

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3293

auuaaguuau auuaaauuu 19

<210> 3294

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3294

aaauuuaaua uaacuuaau 19

<210> 3295

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3295

uuaaguuaua uuaaauuuu 19

<210> 3296

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3296

aaaauuuaau auaacuuaa 19

<210> 3297

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3297

uaaguuauau uaaauuuua 19

<210> 3298

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3298

uaaaauuuaa uauaacuua 19

<210> 3299

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3299

aaguuauauu aaauuuuaa 19

<210> 3300

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3300

uuaaaauuua auauaacuu 19

<210> 3301

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3301

aguuauauua aauuuuaau 19

<210> 3302

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3302

auuaaaauuu aauauaacu 19

<210> 3303

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3303

guuauauuaa auuuuaauc 19

<210> 3304

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3304

gauuaaaauu uaauauaac 19

<210> 3305

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3305

uauauuaaau uuuaaucua 19

<210> 3306

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3306

uagauuaaaa uuuaauaua 19

<210> 3307

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3307

auauuaaauu uuaaucuau 19

<210> 3308

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3308

auagauuaaa auuuaauau 19

<210> 3309

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3309

uauuaaauuu uaaucuaua 19

<210> 3310

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3310

uauagauuaa aauuuaaua 19

<210> 3311

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3311

auuaaauuuu aaucuauag 19

<210> 3312

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3312

cuauagauua aaauuuaau 19

<210> 3313

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3313

uuaaauuuua aucuauagu 19

<210> 3314

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3314

acuauagauu aaaauuuaa 19

<210> 3315

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3315

uaaauuuuaa ucuauagua 19

<210> 3316

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3316

uacuauagau uaaaauuua 19

<210> 3317

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3317

aaauuuuaau cuauaguaa 19

<210> 3318

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3318

uuacuauaga uuaaaauuu 19

<210> 3319

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3319

uuuuaaucua uaguaaaaa 19

<210> 3320

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3320

uuuuuacuau agauuaaaa 19

<210> 3321

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3321

uuuaaucuau aguaaaaac 19

<210> 3322

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3322

guuuuuacua uagauuaaa 19

<210> 3323

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3323

uuaaucuaua guaaaaaca 19

<210> 3324

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3324

uguuuuuacu auagauuaa 19

<210> 3325

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3325

uaaucuauag uaaaaacau 19

<210> 3326

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3326

auguuuuuac uauagauua 19

<210> 3327

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3327

aaucuauagu aaaaacaua 19

<210> 3328

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3328

uauguuuuua cuauagauu 19

<210> 3329

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3329

aucuauagua aaaacauag 19

<210> 3330

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3330

cuauguuuuu acuauagau 19

<210> 3331

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3331

ucuauaguaa aaacauagu 19

<210> 3332

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3332

acuauguuuu uacuauaga 19

<210> 3333

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3333

cuauaguaaa aacauaguc 19

<210> 3334

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3334

gacuauguuu uuacuauag 19

<210> 3335

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3335

uauaguaaaa acauagucc 19

<210> 3336

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3336

ggacuauguu uuuacuaua 19

<210> 3337

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3337

auaguaaaaa cauaguccu 19

<210> 3338

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3338

aggacuaugu uuuuacuau 19

<210> 3339

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3339

uaguaaaaac auaguccug 19

<210> 3340

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3340

caggacuaug uuuuuacua 19

<210> 3341

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3341

aguaaaaaca uaguccugg 19

<210> 3342

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3342

ccaggacuau guuuuuacu 19

<210> 3343

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3343

guaaaaacau aguccugga 19

<210> 3344

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3344

uccaggacua uguuuuuac 19

<210> 3345

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3345

uaaaaacaua guccuggaa 19

<210> 3346

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3346

uuccaggacu auguuuuua 19

<210> 3347

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3347

aaaaacauag uccuggaaa 19

<210> 3348

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3348

uuuccaggac uauguuuuu 19

<210> 3349

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3349

aaaacauagu ccuggaaau 19

<210> 3350

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3350

auuuccagga cuauguuuu 19

<210> 3351

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3351

aaacauaguc cuggaaaua 19

<210> 3352

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3352

uauuuccagg acuauguuu 19

<210> 3353

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3353

aacauagucc uggaaauaa 19

<210> 3354

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3354

uuauuuccag gacuauguu 19

<210> 3355

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3355

acauaguccu ggaaauaaa 19

<210> 3356

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3356

uuuauuucca ggacuaugu 19

<210> 3357

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3357

cauaguccug gaaauaaau 19

<210> 3358

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3358

auuuauuucc aggacuaug 19

<210> 3359

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3359

auaguccugg aaauaaauu 19

<210> 3360

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3360

aauuuauuuc caggacuau 19

<210> 3361

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3361

uaguccugga aauaaauuc 19

<210> 3362

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3362

gaauuuauuu ccaggacua 19

<210> 3363

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3363

guccuggaaa uaaauucuu 19

<210> 3364

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3364

aagaauuuau uuccaggac 19

<210> 3365

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3365

uccuggaaau aaauucuug 19

<210> 3366

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3366

caagaauuua uuuccagga 19

<210> 3367

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3367

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

1 5 10 15

<210> 3368

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3368

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 3369

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 3369

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 3370

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 3370

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 3371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3371

caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3372

augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 3373
auuuugaagu gaugagugaa a 21
<210> 3374
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 3374
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23
<210> 3375
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 3375
aguuauauua aauuuuaauc u 21
<210> 3376
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 3376
agauuaaaau uuaauauaac uua 23
<210> 3377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3377

gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3378

ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3379

gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3380

guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3381

aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3382

aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 3383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3383

uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3384

uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3385

uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3386

caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3387

cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3388

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3388

aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3389

aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3390

cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3391

cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3392

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3392

uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3393

ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3394

caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3395
gaccagaaag agugucucau c 21
<210> 3396
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3396
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23
<210> 3397
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3397
accagaaaga gugucucauc u 21
<210> 3398
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3398
agaugagaca cucuuucugg ucu 23
<210> 3399
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3399

acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3400

auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3401

uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3402

uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3403

uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3404

aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3405

uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3406

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3406
cucaagacug gcuuugcaga aga 23
<210> 3407
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3407
gaggaaagag guugcugaaa c 21
<210> 3408
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3408
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23
<210> 3409
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3409
gguacuagaa auauuucugg a 21
<210> 3410
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3410
uccagaaaua uuucuaguac cac 23
<210> 3411
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3411
gacaucaugc aaaagcaaag a 21
<210> 3412
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3412
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23
<210> 3413
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3413
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3414

uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3415

caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3416

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3416

uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3417

agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3418

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3418

augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3419

auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3420

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3420

ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3421

gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3422

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3422

gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3423

cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3424

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3424

gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3425

acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3426

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3426

gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3427

ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3428

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3428

ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3429

aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3430

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3430

uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3431

cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3432
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23
<210> 3433
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3433
uuucaguaug aucguuucuu u 21
<210> 3434
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3434
aaagaaacga ucauacugaa aag 23
<210> 3435
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3435
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3436

uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3437

gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3438

aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3439

aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3440

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3440

gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3441

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3442

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3443

auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3444

gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3445

ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3446

aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3447

aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3448

gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3449

uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3450

ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3451

augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3452

uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3453

ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3454
auggaauuua cuaguuccag aaa 23
<210> 3455
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3455
gcccauucuu aucccgagu 19
<210> 3456
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3456
acucgggaua agaaugggc 19
<210> 3457
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3457
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3458

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3458

aucauggagg caugguucc 19

<210> 3459

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3459

uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3460

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3460

aggauccgca cagacucca 19

<210> 3461

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3461

cacccacggg ugugguggga 19

<210> 3462

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3462

ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3463

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3463

ggagucugug cggauccua 19

<210> 3464

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3464

uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3465

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3465

caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3466

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3466

ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3467

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3467

gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3468

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3468

ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3469

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3469

caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3470

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3470

aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3471

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3471

acccacgggu gugugggga 19

<210> 3472

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3472

uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3473

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3473

cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3474

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3474

uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3475

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3475

cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3476

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3476
agaugagaca cucuuucug 19
<210> 3477
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3477
ccuccaugau ccaagggau 19
<210> 3478
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3478
aucccuugga ucauggagg 19
<210> 3479
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3479
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3480

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3480

uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3481

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3481

cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3482

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3482

uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3483

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3483

aucaucccug ugcggguua 19

<210> 3484

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3484

uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3485

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3485

agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3486

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3486

aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3487

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3487

cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3488

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3488

aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3489

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3489

ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3490

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3490

ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3491

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3491

cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3492

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3492

uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3493

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3493

ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3494

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3494

ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3495

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3495

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3496

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3496

aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3497

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3497

gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3498

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3498
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3499
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3499
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3500
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3500
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3501
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3501
acccuggcua agaugauga 19

<210> 3502

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3502

ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3503

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3503

cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3504

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3504

ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3505

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3505

augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3506

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3506

ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3507

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3507

ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 3508

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3508

auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3509

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3509

gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3510

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3510

uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3511

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3511

ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3512

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3512

aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3513

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3513

ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3514

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3514

augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3515

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3515

ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3516

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3516

uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3517

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3517

gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3518

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3518

ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3519

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3519

ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3520

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3520
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3521
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3521
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3522
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3522
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3523
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3523
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3524

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3524

uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3525

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3525

uggagcccug gagucugua 19

<210> 3526

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3526

uacagacucc agggcucca 19

<210> 3527

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3527

augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3528

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3528

auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 3529

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3529

uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 3530

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3530

aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 3531

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3531

agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 3532

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3532

gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3533

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3533

ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3534

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3534

gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3535

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3535

guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3536

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3536

aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3537

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3537

aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 3538

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3538

uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3539

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3539

uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3540

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3540

uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3541

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3541

caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3542

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3542

cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3543

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3543

aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3544

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3544

aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3545

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3545

cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3546

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3546

cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3547

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3547

uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3548

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3548

ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3549

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3549

caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3550

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3550

gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 3551

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3551

gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 3552

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3552

accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 3553

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3553

agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 3554

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3554

acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3555

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3555

auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3556

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3556

uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3557

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3557

uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3558

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3558

uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3559

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3559

aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3560

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3560

uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3561

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3561

cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 3562

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3562

gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 3563

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3563

guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 3564

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3564

gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 3565

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3565

uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 3566

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3566

gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 3567

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3567

ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 3568

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3568

aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3569

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3569

uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3570

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3570

caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3571

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3571

uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3572

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3572

agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3573

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3573

augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3574

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3574

auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3575

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3575

ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3576

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3576

gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3577

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3577

gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3578

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3578

cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3579

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3579

gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3580

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3580

acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3581

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3581

gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3582

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3582

ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3583

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3583

ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3584

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3584

aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3585

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3585

uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3586

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3586

cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3587

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3587

uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 3588

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3588

uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 3589

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3589

aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 3590

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3590

cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3591

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3591

uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3592

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3592

gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3593

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3593

aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3594

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3594

aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3595

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3595

gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3596

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3596

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3597

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3597

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3598

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3598

auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3599

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3599

gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3600

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3600

ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3601

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3601

aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3602

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3602

aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3603

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3603

gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3604

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3604

uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3605

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3605

ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3606

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3606

augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3607

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3607

uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3608

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3608

ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3609

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3609

auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 3610

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3610

gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 3611

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3611

acucgggaua agaaugggc 19

<210> 3612

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3612

ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3613

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3613

aucauggagg caugguucc 19

<210> 3614

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3614

uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3615

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3615

aggauccgca cagacucca 19

<210> 3616

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3616

cacccacggg ugugguggga 19

<210> 3617

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3617

ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3618

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3618

ggagucugug cggauccua 19

<210> 3619

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3619

uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3620

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3620

caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3621

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3621

ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3622

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3622

gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3623

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3623

ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3624

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3624

caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3625

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3625

aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3626

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3626

acccacgggu gugugggga 19

<210> 3627

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3627

uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3628

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3628

cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3629

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3629

uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3630

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3630

cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3631

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3631

agaugagaca cucuuucug 19

<210> 3632

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3632

ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 3633

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3633

aucccuugga ucauggagg 19

<210> 3634

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3634

ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3635

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3635

uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3636

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3636

cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3637

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3637

uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3638

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3638

aucaucccug ugcggguua 19

<210> 3639

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3639

uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3640

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3640

agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3641

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3641

aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3642

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3642

cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3643

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3643

aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3644

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3644

ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3645

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3645

ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3646

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3646

cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3647

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3647

uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3648

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3648

ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3649

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3649

ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3650

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3650

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3651

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3651

aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3652

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3652

gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3653

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3653

uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3654

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3654

cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3655

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3655

uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3656

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3656

acccuggcua agaugauga 19

<210> 3657

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3657

ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3658

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3658

cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3659

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3659

ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3660

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3660

augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3661

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3661

ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3662

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3662

ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 3663

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3663

auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3664

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3664

gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3665

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3665

uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3666

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3666

ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3667

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3667

aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3668

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3668

ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3669

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3669

augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3670

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3670

ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3671

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3671

uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3672

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3672

gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3673

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3673

ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3674

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3674

ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3675

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3675

aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3676

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3676

cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3677

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3677

auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3678

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3678

gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3679

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3679

uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3680

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3680

uggagcccug gagucugua 19

<210> 3681

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3681

uacagacucc agggcucca 19

<210> 3682

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3682

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 3683

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3683
ucgaaguacu cagcguaagt t 21
<210> 3684
<211> 21
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 3684
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3685
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3685
caggcaaauc ucuguuguut t 21
<210> 3686
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

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

<400> 3686

aacaacagag auuugccugt t 21

<210> 3687

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3687

gaaaaaaauu gaugagaaat t 21

<210> 3688

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3688

uuucucauca auuuuuuuct t 21

<210> 3689

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3689

ggaaagaugc cgcacucuut t 21

<210> 3690

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3690

aagagugcgg caucuuucct t 21

<210> 3691

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3691

ugucucaucu ucuucaagat t 21

<210> 3692

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3692

ucuugaagaa gaugagacat t 21

<210> 3693

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3693

acaucuacgu gcaagcaaut t 21

<210> 3694

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3694

auugcuugca cguagaugut t 21

<210> 3695

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3695

uucucugauu gacaccguat t 21

<210> 3696

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3696

uacgguguca aucagagaat t 21

<210> 3697

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

<400

> 3697

gcugcuggcu ucaucuucat t 21

<210> 3698

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3698

ugaagaugaa gccagcagct t 21

<210> 3699

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3699

agcgcaacgu caaacucaut t 21

<210> 3700

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3700
augaguuuga cguugcgcut t 21
<210> 3701
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3701
uauuucugga acuaguaaat t 21
<210> 3702
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3702
uuuacuaguu ccagaaauat t 21
<210> 3703
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3703

gguuguguug gaggguacat t 21

<210> 3704

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3704

uguacccucc aacacaacct t 21

<210> 3705

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3705

gugucagucu ggugcaguat t 21

<210> 3706

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3706

uacugcacca gacugacact t 21

<210> 3707

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3707

cuuuguggcc aaugacucat t 21

<210> 3708

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3708
ugagucauug gccacaaagt t 21
<210> 3709
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3709
agaugcugcu aaaaacacat t 21
<210> 3710
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3710
uguguuuuua gcagcaucut t 21
<210> 3711
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3711
gagucaugcc aaaaauggat t 21
<210> 3712
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3712
uccauuuuug gcaugacuct t 21
<210> 3713
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3713
cugugcggau ccugaagagt t 21
<210> 3714
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3714

cucuucagga uccgcacagt t 21

<210> 3715

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3715

cacuuugaaa caacauggut t 21

<210> 3716

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3716

accauguugu uucaaagugt t 21

<210> 3717

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3717

aagugaugag ugaaagagat t 21

<210> 3718

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3718

ucucuuucac ucaucacuut t 21

<210> 3719

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3719
aucugcuagu cacauggaat t 21
<210> 3720
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3720
uuccauguga cuagcagaut t 21
<210> 3721
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3721
uggggcaggu gguacuagat t 21
<210> 3722
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3722
ucuaguacca ccugccccat t 21
<210> 3723
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3723
gcagaugacu auucagacut t 21
<210> 3724
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3724
agucugaaua gucaucugct t 21

<210> 3725
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3725

gccucauucc ucagcugagt t 21

<210> 3726

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3726

cucagcugag gaaugaggct t 21

<210> 3727

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3727

guaugaucgu uucuuugagt t 21

<210> 3728

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3728

cucaaagaaa cgaucauact t 21

<210> 3729

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3729

uauccagaug gucuucagat t 21

<210> 3730

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3730

ucugaagacc aucuggauat t 21

<210> 3731

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3731

uagugugaaa accgauggat t 21

<210> 3732

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3732

uccaucgguu uucacacuat t 21

<210> 3733

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3733
uccccauggc agaugacuat t 21
<210> 3734
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3734
uagucaucug ccauggggat t 21

<210> 3735
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3735
ccacugcagc aguacacuat t 21
<210> 3736
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3736

uaguguacug cugcaguggt t 21

<210> 3737

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3737

cugugaaccg gcgagcacat t 21

<210> 3738

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3738

ugugcucgcc gguucacagt t 21

<210> 3739

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3739

gguccuaugc ugcuggcuut t 21

<210> 3740

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3740

aagccagcag cauaggacct t 21

<210> 3741

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3741
agccuuuggu uguguuggat t 21
<210> 3742
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3742
uccaacacaa ccaaaggcut t 21
<210> 3743
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3743
aauuccaugu ggacuuagat t 21
<210> 3744
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3744
ucuaagucca cauggaauut t 21

<210> 3745
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3745
ccagggcacu gcaagcaaat t 21
<210> 3746
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3746
uuugcuugca gugcccuggt t 21
<210> 3747
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3747

cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 3748

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3748

aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 3749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3749

gaaucagaga ggcagcagut t 21

<210> 3750

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3750

acugcugccu cucugauuct t 21

<210> 3751

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3751

gcaaagaucu gaccccucat t 21

<210> 3752

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3752
ugagggguca gaucuuugct t 21
<210> 3753
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3753
ggagaagagc uccuacggat t 21
<210> 3754
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3754
uccguaggag cucuucucct t 21

<210> 3755
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3755
ccaugaguuu ggagcaauct t 21
<210> 3756
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3756
gauugcucca aacucauggt t 21
<210> 3757
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3757
cuuugagaaa aaaauugaut t 21
<210> 3758
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3758

aucaauuuuu uucucaaagt t 21

<210> 3759

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3759

ugagcagaca uaacaucuat t 21

<210> 3760

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3760

uagauguuau gucugcucat t 21

<210> 3761

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3761

cgugcaagca aucaauuact t 21

<210> 3762

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3762

guaauugauu gcuugcacgt t 21

<210> 3763

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3763
aaagcaaaga ccagaaagat t 21
<210> 3764
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3764
ucuuucuggu cuuugcuuut t 21

<210> 3765
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3765
ggaugugcag gaaaugaaut t 21
<210> 3766
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3766

auucauuucc ugcacaucct t 21

<210> 3767

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3767

cagcauacuu ccugaacaut t 21

<210> 3768

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3768

auguucagga aguaugcugt t 21

<210> 3769

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3769

gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 3770

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3770

ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 3771

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3771

ucuguuguuc uaugcccaat t 21

<210> 3772

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3772

uugggcauag aacaacagat t 21

<210> 3773

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3773

ugagacagau gcuaauggat t 21

<210> 3774

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3774
uccauuagca ucugucucat t 21

<210> 3775
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3775
gccaaugacu caacccucut t 21
<210> 3776
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3776
agaggguuga gucauuggct t 21
<210> 3777
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3777
gagugcaacu ucugcaggat t 21
<210> 3778
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3778
uccugcagaa guugcacuct t 21
<210> 3779
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3779
gugaaagaga gaaguccuat t 21
<210> 3780
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3780

uaggacuucu cucuuucact t 21

<210> 3781

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3781

uaacuugcca aaaucuguut t 21

<210> 3782

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3782

aacagauuuu ggcaaguuat t 21

<210> 3783

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3783

aagccagucu ugagcuucat t 21

<210> 3784

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3784

ugaagcucaa gacuggcuut t 21

<210> 3785

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3785
cacuuuucag uaugaucgut t 21
<210> 3786
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3786
acgaucauac ugaaaagugt t 21
<210> 3787
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3787
gcagcagugu cuucugcaat t 21
<210> 3788
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3788
uugcagaaga cacugcugct t 21
<210> 3789
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3789
uccugaacau ggagagugut t 21
<210> 3790
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3790
acacucucca uguucaggat t 21
<210> 3791
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3791

auuucuggaa cacuuggcat t 21

<210> 3792

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3792

ugccaagugu uccagaaaut t 21

<210> 3793

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3793

caguacacua ccaacagaut t 21

<210> 3794

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3794

aucuguuggu aguguacugt t 21

<210> 3795

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3795

gcaugaccuc aauuauuuct t 21

<210> 3796

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3796
gaaauaauug aggucaugct t 21
<210> 3797
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3797
agaacugcug caaagaucut t 21
<210> 3798
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3798
agaucuuugc agcaguucut t 21
<210> 3799
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3799
cacccagau gaugaacuat t 21
<210> 3800
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3800
uaguucauca ucuggggugt t 21
<210> 3801
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3801
gauccaaggg auucgaaact t 21
<210> 3802
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3802

guuucgaauc ccuuggauct t 21

<210> 3803

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3803

cucaucacca aaaagcaagt t 21

<210> 3804

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3804

cuugcuuuuu ggugaugagt t 21

<210> 3805
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3805
acaacauggu gcuggggcat t 21
<210> 3806
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3806
ugccccagca ccauguugut t 21
<210> 3807
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

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

<400

> 3807

gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 3808

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3808

uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 3809

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3809

cagcacgagu ucucugauut t 21

<210> 3810

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3810
aaucagagaa cucgugcugt t 21
<210> 3811
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3811
aaugauguca gccaccucat t 21
<210> 3812
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3812
ugagguggcu gacaucauut t 21
<210> 3813
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3813

aguuauggac acuuugaaat t 21

<210> 3814

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3814

uuucaaagug uccauaacut t 21

<210> 3815

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3815

gaugaugaac uacuuccuut t 21

<210> 3816

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3816

aaggaaguag uucaucauct t 21

<210> 3817

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3817

gcaggaaaug aaugccgugt t 21

<210> 3818

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3818
cacggcauuc auuuccugct t 21
<210> 3819
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3819
ucuucaagau aacuugccat t 21
<210> 3820
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3820
uggcaaguua ucuugaagat t 21
<210> 3821
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3821
cgauggaggg gaucccagut t 21
<210> 3822
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3822
acugggaucc ccuccaucgt t 21
<210> 3823
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3823
ccaaaaagca agugucagut t 21
<210> 3824
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3824

acugacacuu gcuuuuuggt t 21

<210> 3825

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3825

gauuggggau cgggauggat t 21

<210> 3826

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3826

uccaucccga uccccaauct t 21

<210> 3827

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3827

cccuggaguc ugugcggaut t 21

<210> 3828

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3828

auccgcacag acuccagggt t 21

<210> 3829

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3829
guugucuuua uaugugaaut t 21
<210> 3830
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3830
auucacauau aaagacaact t 21
<210> 3831
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3831
cgggcauugu ccacugcagt t 21
<210> 3832
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3832
cugcagugga caaugcccgt t 21
<210> 3833
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3833
uauucagacu cccucaucat t 21
<210> 3834
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3834
ugaugaggga gucugaauat t 21

<210> 3835
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3835

cacugcauuu ugaagugaut t 21

<210> 3836

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3836

aucacuucaa aaugcagugt t 21

<210> 3837

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3837

ccagaaagag ugucucauct t 21

<210> 3838

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3838

gaugagacac ucuuucuggt t 21

<210> 3839

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3839

aggcggaggg auuggggaut t 21

<210> 3840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3840

aucccaauc ccuccgccut t 21

<210> 3841

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3841

agaccuccau gggaaagaut t 21

<210> 3842

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3842

aucuuuccca uggaggucut t 21

<210> 3843

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3843
gcaggaggcc acugcauuut t 21
<210> 3844
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3844
aaaugcagug gccuccugct t 21

<210> 3845
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3845
aucuguuucc acuuuucagt t 21
<210> 3846
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3846

cugaaaagug gaaacagaut t 21

<210> 3847

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3847

agagaagucc uauuucucat t 21

<210> 3848

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3848

ugagaaauag gacuucucut t 21

<210> 3849

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3849

gucuucagag uugucuuuat t 21

<210> 3850

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3850

uaaagacaac ucugaagact t 21

<210> 3851

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3851
ggcuggaacu gaagccucat t 21
<210> 3852
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3852
ugaggcuuca guuccagcct t 21
<210> 3853
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3853
gccauuauca uauccagaut t 21
<210> 3854
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3854
aucuggauau gauaauggct t 21

<210> 3855
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3855
agcaggcccc agugugguut t 21
<210> 3856
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3856
aaccacacug gggccugcut t 21
<210> 3857
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3857

ucagcugagu gcaacuucut t 21

<210> 3858

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3858

agaaguugca cucagcugat t 21

<210> 3859

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3859

gagcacacau cuuccccaut t 21

<210> 3860

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3860

auggggaaga ugugugcuct t 21

<210> 3861

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3861

acuuccagga caucaugcat t 21

<210> 3862

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3862
ugcaugaugu ccuggaagut t 21
<210> 3863
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3863
ccuaucgagu uuuuaaaact t 21
<210> 3864
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3864
guuuuaaaaa cucgauaggt t 21

<210> 3865
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3865
cuuccuugag aaucugcuat t 21
<210> 3866
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3866
uagcagauuc ucaaggaagt t 21
<210> 3867
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3867
accaacagau caaagaaact t 21
<210> 3868
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3868

guuucuuuga ucuguuggut t 21

<210> 3869

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3869

uaaccccagg ccauuaucat t 21

<210> 3870

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3870

ugauaauggc cuggggguuat t 21

<210> 3871

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3871

ccaugccucc augauccaat t 21

<210> 3872

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3872

uuggaucaug gaggcauggt t 21

<210> 3873

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3873
ugaugaacua augagcagat t 21
<210> 3874
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3874
ucugcucauu aguucaucat t 21

<210> 3875
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3875
ccugaagagc gcugagggat t 21
<210> 3876
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3876

ucccucagcg cucuucaggt t 21

<210> 3877

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3877

aacacuuggc aaagccuuut t 21

<210> 3878

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3878

aaaggcuuug ccaaguguut t 21

<210> 3879

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3879

ucugcagaaa gcaggcaaat t 21

<210> 3880

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3880

uuugccugcu uucugcagat t 21

<210> 3881

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3881

ccggccuccc uguuguccat t 21

<210> 3882

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3882

uggacaacag ggaggccggt t 21

<210> 3883

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3883

caucaucccu gugcggguut t 21

<210> 3884

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3884
aacccgcaca gggaugaugt t 21

<210> 3885
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3885
ugugcggguu gcagaugcut t 21
<210> 3886
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3886
agcaucugca acccgcacat t 21
<210> 3887
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3887
ggaaagaggu ugcugaaact t 21
<210> 3888
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3888
guuucagcaa ccucuuucct t 21
<210> 3889
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3889
agguccacgc agugggcut t 21
<210> 3890
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3890

agccccacug cguggaccut t 21

<210> 3891

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3891

ugccgugagg aaagagguut t 21

<210> 3892

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3892

aaccucuuuc cucacggcat t 21

<210> 3893

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3893

gcuaauggau gccggccuct t 21

<210> 3894

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3894

gaggccggca uccauuagct t 21

<210> 3895

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3895
gaagcaagug gggcuggaat t 21
<210> 3896
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3896
uuccagcccc acuugcuuct t 21
<210> 3897
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3897
caucuuccgc cacaaugaut t 21
<210> 3898
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3898
aucauugugg cggaagaugt t 21
<210> 3899
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3899
auuucucagg cuugagcaat t 21
<210> 3900
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3900
uugcucaagc cugagaaaut t 21
<210> 3901
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3901

cccgaguccc ccaggccuut t 21

<210> 3902

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3902

aaggccuggg ggacucgggt t 21

<210> 3903

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3903

caagcaaaug cccuuuccut t 21

<210> 3904

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3904

aggaaagggc auuugcuugt t 21

<210> 3905

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3905

ccccucaguc cccaagauut t 21

<210> 3906

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3906
aaucuugggg acugaggggt t 21
<210> 3907
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3907
cuacggugcc ccggggagat t 21
<210> 3908
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3908
ucucccggg gcaccguagt t 21
<210> 3909
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3909
aaaacugccc caagaugaut t 21
<210> 3910
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3910
aucaucuugg ggcaguuuut t 21
<210> 3911
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3911
acaaaacugc uaaggccaat t 21
<210> 3912
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3912

uuggccuuag caguuuugut t 21

<210> 3913

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3913

gauucuggga accaugccut t 21

<210> 3914

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3914

aggcaugguu cccagaauct t 21

<210> 3915

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3915

ccagauggca cacagcuuct t 21

<210> 3916

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3916

gaagcugugu gccaucuggt t 21

<210> 3917

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

<400
> 3917

agggauucga aacagccgat t 21

<210> 3918

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3918

ucggcuguuu cgaaucccut t 21

<210> 3919

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3919

cucugcaguc cucagcgcat t 21

<210> 3920

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3920
ugcgcugagg acugcagagt t 21
<210> 3921
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3921
ccgccgccuc ugcaguccut t 21
<210> 3922
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3922
aggacugcag aggcggcggt t 21
<210> 3923
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3923

cuggcuggag cccuggagut t 21

<210> 3924

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3924

acuccagggc uccagccagt t 21

<210> 3925

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3925

gacaucaugc aaaagcaaat t 21

<210> 3926

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3926

uuugcuuuug caugauguct t 21

<210> 3927

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3927

gcuugagcaa guugguauct t 21

<210> 3928

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3928
gauaccaacu ugcucaagct t 21
<210> 3929
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3929
caggcuguga gauuuacuct t 21
<210> 3930
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3930
gaguaaaucu cacagccugt t 21
<210> 3931
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3931
agagcugugu gauguggcct t 21
<210> 3932
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3932
ggccacauca cacagcucut t 21
<210> 3933
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3933
ggagcuggca gaccuccaut t 21
<210> 3934
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3934

auggaggucu gccagcucct t 21

<210> 3935

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3935

aucccagugg acugcugaat t 21

<210> 3936

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3936

uucagcaguc cacugggaut t 21

<210> 3937

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3937

gucaaacuca ugagacagat t 21

<210> 3938

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3938

ucugucucau gaguuugact t 21

<210> 3939

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3939
cuuuccuggc agcacagaut t 21
<210> 3940
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 3940
aucugugcug ccaggaaagt t 21
<210> 3941
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3941
cccuccggcc agugagaaat t 21
<210> 3942
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3942
uuucucacug gccggagggt t 21
<210> 3943
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3943
cuaccuagga augagucgct t 21
<210> 3944
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3944
gcgacucauu ccuagguagt t 21

<210> 3945
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3945

cccaagauug uggcauuugt t 21

<210> 3946

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3946

caaaugccac aaucuugggt t 21

<210> 3947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3947

gagcaaucac cuucguggat t 21

<210> 3948

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3948

uccacgaagg ugauugcuct t 21

<210> 3949

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3949

ugcccauucu uaucccgagt t 21

<210> 3950

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3950

cucgggauaa gaaugggcat t 21

<210> 3951

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3951

aaggccaagg uccaacagat t 21

<210> 3952

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3952

ucuguuggac cuuggccuut t 21

<210> 3953

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3953
cacacagcuu ccgucuggat t 21
<210> 3954
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3954
uccagacgga agcugugugt t 21

<210> 3955
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3955
uuauggggcu cgaggcggat t 21
<210> 3956
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3956

uccgccucga gccccauaat t 21

<210> 3957

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3957

ugucuucugc aaagccagut t 21

<210> 3958

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3958

acuggcuuug cagaagacat t 21

<210> 3959

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3959

aggccugagc augaccucat t 21

<210> 3960

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3960

ugaggucaug cucaggccut t 21

<210> 3961

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3961
augugaauua aguuauauut t 21
<210> 3962
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3962
aauauaacuu aauucacaut t 21
<210> 3963
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3963
acugcugaag aacuuccagt t 21
<210> 3964
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3964
cuggaaguuc uucagcagut t 21

<210> 3965
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3965
ugagaaagac aaaacugcut t 21
<210> 3966
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3966
agcaguuuug ucuuucucat t 21
<210> 3967
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400

> 3967

ucagccaccu cagagaacut t 21

<210> 3968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3968

aguucucuga gguggcugat t 21

<210> 3969

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3969

ggcaacgagc guuucguuut t 21

<210> 3970

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3970

aaacgaaacg cucguugcct t 21

<210> 3971

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3971

ccugauggau cccagcagat t 21

<210> 3972

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3972
ucugcuggga uccaucaggt t 21
<210> 3973
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3973
ugugcccacu ggaagagcut t 21
<210> 3974
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3974
agcucuucca gugggcacat t 21

<210> 3975
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3975
ccacaggagc cagcauacut t 21
<210> 3976
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3976
aguaugcugg cuccuguggt t 21
<210> 3977
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3977
gugguacuag aaauauuuct t 21
<210> 3978
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3978

gaaauauuuc uaguaccact t 21

<210> 3979

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3979

uucgccgcug cccauucuut t 21

<210> 3980

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3980

aagaaugggc agcggcgaat t 21

<210> 3981

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3981

ccgccagcac cagcgcaact t 21

<210> 3982

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 3982

guugcgcugg ugcuggcggt t 21

<210> 3983

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3983
cgcugaggga cgggugcuut t 21
<210> 3984
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3984
aagcacccgu cccucagcgt t 21

<210> 3985
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3985
uggacuucuc gacuugagut t 21
<210> 3986
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3986

acucaagucg agaaguccat t 21

<210> 3987

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400

> 3987

aaagaaaccc cuccggccat t 21

<210> 3988

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3988

uggccggagg gguuucuuut t 21

<210> 3989

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3989

uugacaccgu acgguccuat t 21

<210> 3990

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3990

uaggaccgua cggugucaat t 21

<210> 3991

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3991

cccucuucac ccuggcuaat t 21

<210> 3992

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3992

uuagccaggg ugaagagggt t 21

<210> 3993

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 3993

cccccaggcc uuucugcagt t 21

<210> 3994

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3994
cugcagaaag gccuggggt t 21

<210> 3995
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3995
augcccaaaa cugccccaat t 21
<210> 3996
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3996
uuggggcagu uuugggcaut t 21
<210> 3997
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 3997
cuugagugcc cgccuccuut t 21
<210> 3998
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3998
aaggaggcgg gcacucaagt t 21
<210> 3999
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3999
ggguacaucg ccagcacgat t 21
<210> 4000
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 4000

ucgugcuggc gauguaccct t 21

<210> 4001

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 4001

gugugggca guuauggact t 21

<210> 4002

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 4002

guccauaacu gccccacact t 21

<210> 4003

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4003

acauaguccu ggaaauaaat t 21

<210> 4004

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4004

uuuauuucca ggacuaugut t 21

<210> 4005

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4005
aucccagcag aguccagaut t 21
<210> 4006
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4006
aucuggacuc ugcugggaut t 21
<210> 4007
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4007
cuagauucuu uccacaggat t 21
<210> 4008
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4008
uccuguggaa agaaucuagt t 21
<210> 4009
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4009
uuguuuuccu cgugcuuugt t 21
<210> 4010
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4010
caaagcacga ggaaaacaat t 21
<210> 4011
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4011

ccuccuucgc cgccgccuct t 21

<210> 4012

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4012

gaggcggcgg cgaaggaggt t 21

<210> 4013

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4013

ugaggcugcu cccggacaat t 21

<210> 4014

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 4014

uuguccggga gcagccucat t 21

<210> 4015

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 4015

ccaacagacu ccugauggat t 21

<210> 4016

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4016
uccaucagga gucuguuggt t 21
<210> 4017
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4017
ucacauggaa gcaagugggt t 21
<210> 4018
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4018
cccacuugcu uccaugugat t 21
<210> 4019
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4019
cauucaaugg augggggcggt t 21
<210> 4020
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4020
ccgccccauc cauugaaugt t 21
<210> 4021
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4021
aggaaugagu cgccacccat t 21
<210> 4022
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4022

uggguggcga cucauuccut t 21

<210> 4023

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4023

uggacuuaga gcgggagcut t 21

<210> 4024

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4024

agcucccgcu cuaaguccat t 21

<210> 4025
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4025
cuaaaaacac agaagucugt t 21
<210> 4026
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4026
cagacuucug uguuuuuagt t 21
<210> 4027
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

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

<400
> 4027

cccucaccac acaccccagt t 21

<210> 4028

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4028

cuggggugug uggugagggt t 21

<210> 4029

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4029

aauccuugcu ucagggacut t 21

<210> 4030

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4030
agucccugaa gcaaggauut t 21
<210> 4031
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4031
uuguggcauu ugaaacugut t 21
<210> 4032
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4032
acaguuucaa augccacaat t 21
<210> 4033
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> source

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

<400> 4033

ucaauuaccc uacggugcct t 21

<210> 4034

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4034

ggcaccguag gguaauugat t 21

<210> 4035

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4035

caagccagcc ccucgggcat t 21

<210> 4036

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4036

ugcccgaggg gcuggcuugt t 21

<210> 4037

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4037

gagucuuccc ugccuggaut t 21

<210> 4038

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4038
auccaggcag ggaagacuct t 21
<210> 4039
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4039
uggagagugu uguucgccgt t 21
<210> 4040
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4040
cggcgaacaa cacucuccat t 21
<210> 4041
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4041
accccuugcc ugccacaagt t 21
<210> 4042
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4042
cuuguggcag gcaaggggut t 21
<210> 4043
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4043
cuggauggau gaguggcuut t 21
<210> 4044
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4044

aagccacuca uccauccagt t 21

<210> 4045

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4045

caagaugaug gaaguugggt t 21

<210> 4046

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4046

cccaacuucc aucaucuugt t 21

<210> 4047

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 4047

uuucguuugg acuucucgat t 21

<210> 4048

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4048

ucgagaaguc caaacgaaat t 21

<210> 4049

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4049
ucaucuucac caccucucut t 21
<210> 4050
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4050
agagaggugg ugaagaugat t 21
<210> 4051
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4051
ugcccaguuc uucccgcugt t 21
<210> 4052
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4052
cagcgggaag aacugggcat t 21
<210> 4053
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4053
aaaaauggac aucauuucut t 21
<210> 4054
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4054
agaaaugaug uccauuuuut t 21

<210> 4055
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4055

cuugagcuuc aggaggaugt t 21

<210> 4056

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4056

cauccuccug aagcucaagt t 21

<210> 4057

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4057

ccucucugcc acccaugcut t 21

<210> 4058

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4058

agcaugggug gcagagaggt t 21

<210> 4059

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4059

aaagucagga ucccuaagat t 21

<210> 4060

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4060

ucuuagggau ccugacuuut t 21

<210> 4061

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4061

cgaccacgga ggaauccuut t 21

<210> 4062

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4062

aaggauuccu ccguggucgt t 21

<210> 4063

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4063
uuccgucugg acaccccuut t 21
<210> 4064
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4064
aagggguguc cagacggaat t 21

<210> 4065
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4065
ccacccaugc ugcuggcugt t 21
<210> 4066
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4066

cagccagcag cauggguggt t 21

<210> 4067

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4067

ugagaaaaag aaugaccact t 21

<210> 4068

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4068

guggucauuc uuuuucucat t 21

<210> 4069

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4069

uaagaugaug ccaggcugut t 21

<210> 4070

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4070

acagccuggc aucaucuuat t 21

<210> 4071

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4071
aguuauauua aauuuuaaut t 21
<210> 4072
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4072
auuaaaauuu aauauaacut t 21
<210> 4073
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4073
ucuucccgcu gugggacat t 21
<210> 4074
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4074
uguccccaca gcgggaagat t 21

<210> 4075
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4075
ugccacaagc cagggcacut t 21
<210> 4076
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4076
agugcccugg cuuguggcat t 21
<210> 4077
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 4077

agcgcaguua ugcccaguut t 21

<210> 4078

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4078

aacugggcau aacugcgcut t 21

<210> 4079

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4079

ggaccaggag aaagucaggt t 21

<210> 4080

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4080

ccugacuuuc uccuggucct t 21

<210> 4081

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4081

uguccacugc cccagccact t 21

<210> 4082

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4082

guggcugggg caguggacat t 21

<210> 4083

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4083

aucgcggccu gaggcugcut t 21

<210> 4084

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4084

agcagccuca ggccgcgaut t 21

<210> 4085

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4085
ggggaugugg ggaccaggat t 21
<210> 4086
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4086
uccuggуccc cacaucccct t 21
<210> 4087
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4087
cuggaaauaa auucuugcut t 21
<210> 4088
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4088

agcaagaauu uauuuccagt t 21

<210> 4089

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4089

uugaaacugu ccauucaaut t 21

<210> 4090

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4090

auugaaugga caguuucaat t 21

<210> 4091

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4091

guggggacac gaccacggat t 21

<210> 4092

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4092

uccguggucg ugucccc act t 21

<210> 4093

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4093
cgcagugggg cuuuaugggt t 21
<210> 4094
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4094
cccauaaagc cccacugcgt t 21

<210> 4095
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4095
uugucuuuau augugaauut t 21
<210> 4096
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4096

aauucacaua uaaagacaat t 21

<210> 4097

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4097

ucacccuggc uaagaugaut t 21

<210> 4098

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4098

aucaucuuag ccagggugat t 21

<210> 4099

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4099

guaucugcuc aggccugagt t 21

<210> 4100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4100

cucaggccug agcagauact t 21

<210> 4101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4101

augaguggcu ucuucuccat t 21

<210> 4102

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4102

uggagaagaa gccacucaut t 21

<210> 4103

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4103

gaaguugggg ccaagccagt t 21

<210> 4104

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4104
cuggcuuggc cccaacuuct t 21

<210> 4105
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4105
ucagggacuc gggacccugt t 21
<210> 4106
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4106
cagggucccg agucccugat t 21
<210> 4107
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4107
uccuacggau ugcccccact t 21
<210> 4108
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4108
gugggggcaa uccguaggat t 21
<210> 4109
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4109
uuacucugau ucugggaact t 21
<210> 4110
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4110

guucccagaa ucagaguaat t 21

<210> 4111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4111

aucccuaaga gucuucccut t 21

<210> 4112

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4112

agggaagacu cuuagggaut t 21

<210> 4113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4113

ugccaaagua caucuuccgt t 21

<210> 4114

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4114

cggaagaugu acuuuggcat t 21

<210> 4115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4115
uccucggguu uaggggaugt t 21
<210> 4116
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4116
caucccccuaa acccgaggat t 21
<210> 4117
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4117
ugcugaaacc ucagcaggct t 21
<210> 4118
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4118
gccugcugag guuucagcat t 21
<210> 4119
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4119
ccacccacgg gugugugggt t 21
<210> 4120
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4120
cccacacacc cguggguggt t 21
<210> 4121
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4121

uggugcagua augacuacct t 21

<210> 4122

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4122

gguagucauu acugcaccat t 21

<210> 4123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4123

uucuccaccu agauucuuut t 21

<210> 4124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4124

aaagaaucua gguggagaat t 21

<210> 4125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4125

uaaggcgccg gcgaucgcgt t 21

<210> 4126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4126
cgcgaucgcc ggcgccuuat t 21
<210> 4127
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4127
uggaacuagu aaauuccaut t 21
<210> 4128
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4128
auggaauuua cuaguuccat t 21
<210> 4129
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4129
ggacccugcu ggaccccuut t 21
<210> 4130
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4130
aaggggucca gcagggucct t 21
<210> 4131
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4131
ucaauuauuu cacuuaacct t 21
<210> 4132
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4132

gguuaaguga aauaauugat t 21

<210> 4133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4133

cccggacaag ggcaacgagt t 21

<210> 4134

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4134

cucguugccc uuguccgggt t 21

<210> 4135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4135

uuuuaaaacu gugaaccggt t 21

<210> 4136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4136

ccgguucaca guuuuaaaat t 21

<210> 4137

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 4137

gugcuucgcc gccagcacct t 21

<210> 4138

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4138

ggugcuggcg gcgaagcact t 21

<210> 4139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4139

uggaccccuu ccucggguut t 21

<210> 4140

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4140
aacccgagga agggguccat t 21
<210> 4141
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4141
cuguauauua aggcgccggt t 21
<210> 4142
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4142
ccggcgccuu aauauacagt t 21
<210> 4143
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4143

uugcccccac cccucaccat t 21

<210> 4144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4144

uggugagggg ugggggcaat t 21

<210> 4145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4145

augggggcggu gugcccacut t 21

<210> 4146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4146

agugggcaca ccgccccaut t 21

<210> 4147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4147

cuauaguaaa aacauaguct t 21

<210> 4148

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4148
gacuauguuu uuacuauagt t 21
<210> 4149
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4149
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4150
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4150
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4151
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4151
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4152
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4152

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4153

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4154

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4154

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4155
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4156
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4156
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4157
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4157
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4158
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4158
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4159
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4159

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4160

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4161

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4161

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4162

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4163

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4163

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4164

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4165

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4165

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4166

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4167

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4167

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4168

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4168

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4169
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4170
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4170
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4171
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4171
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4172
<211
> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4172
aagagugucu caucuucuu 19
<210> 4173
<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4173

aagaagauga gacacucuu 19

<210> 4174

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4174

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4175

aagaagauga gacacucuuu c 21

<210> 4176

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4176

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4177

aagaagauga gacacucuua a 21

<210> 4178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4178

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4179

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4180
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4181
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4181
aagaagauga gacacucuuu caa 23
<210> 4182

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4182
gaaagagugu cucaucuua 19
<210> 4183
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4183
uaagaugaga cacucuuuc 19
<210> 4184

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4184

gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4185

uaagaugaga cacucuuucu g 21

<210> 4186

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4186

gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4187

uaagaugaga cacucuuuca a 21

<210> 4188

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4188
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4189
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4189
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4190

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4190
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4191
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4191

uaagaugaga cacucuuucu ggc 23

<210> 4192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4192

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4193

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4194

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4194

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4195

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4196

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4197

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4198

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4198

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4199

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4199

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4200

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4201

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4202

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4203

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4204

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4205

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4206

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4206

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4207

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4208

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4209

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4210

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4211

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4212

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4213

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4214

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4215

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4216

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4217

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4218

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4219

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4220

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4221

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4221

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4222

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4223

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4224

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4225

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4225

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4226

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4227

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4227

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4228

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4229

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4229

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4230

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4231

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4232

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4233

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4234

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4235

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4235

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4236

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4237

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4238

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4239

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4240

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4241

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4242

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4243

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4243

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4244

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4245
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4246
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4246
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4247
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4247
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4248
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4248
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4249
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4249
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4250
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4250
gaaagagugu ctcaucuucu u 21
<210> 4251
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4251

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4252

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4252

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4253

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4254

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4254

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4255

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4256

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4256

gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4257

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4257

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4258

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4258

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4259

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4260

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4260

gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4261
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4262
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4262
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4263
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4263
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4264
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4264

gaaagagugu cucaucuucu t 21

<210> 4265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4265

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4266

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4267

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4268

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4268

gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4269

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4270

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4271

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4272

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4272

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4273

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4274

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4274

gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4275

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4276

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4276

gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4277

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4278

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4278

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4279

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4279

aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4280

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4281

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4281

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4282

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4283

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4283

aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4284

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4285

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4285

aagaagatga gacactcuuu cug 23

<210> 4286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4286

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4287

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4287

aagaagatga gacacuctuu cug 23

<210> 4288

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4288

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4289

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4289

aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4290

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4290

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4291

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4291

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4292

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4293

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4293

aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4294

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4294

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4295

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4296

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4296

gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4297

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4298

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4298

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4299

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4300

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4300

gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4301

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4302

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4302

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4303

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4304

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4304

gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4305

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4306

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4306

gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4307

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4308

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4308

gaaagagugu cucaucuucu a 21

<210> 4309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4309

uagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4310

caaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4311

aagaagauga gacacucuuu gac 23

<210> 4312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4312

cuaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4313

aagaagauga gacacucuua gac 23

<210> 4314

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4314

cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4315

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4315

aagaagauga gacacucuaa gac 23

<210> 4316

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4316

cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4317

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4317

aagaagauga gacacucuaa gug 23

<210> 4318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4318

guuugagugu cucaucuucu u 21

<210> 4319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4319

aagaagauga gacacucaaa cug 23

<210> 4320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4320

gauucagugu cucaucuucu u 21

<210> 4321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4321

aagaagauga gacacugaau cug 23

<210> 4322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4322

gaaucugugu cucaucuucu u 21

<210> 4323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4323

aagaagauga gacacagauu cug 23

<210> 4324

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4324

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4325

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4326

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4326

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4327

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4328

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4329

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4329

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4330

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4331

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4332

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4332

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4333

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4334

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4334

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4335

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4336

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4336

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4337

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4337

aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4338

<211> 21

<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4338
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4339
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4339
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4340
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4340
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4341
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4341

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4342

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4342

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4343

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4344

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4345
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4346

<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4346
gaaagagugu cucaucuucu t 21
<210> 4347
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4347
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4348
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4348

gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4349

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4350

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4351

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4352

gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4353

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4353

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4354

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4354

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4355

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4356

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4356

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4357

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4358

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4358
gaaagagugu cucatcuucu u 21
<210> 4359
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4359
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4360
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4360
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4361
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4361
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4362
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4362

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4363

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4364

<211
> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4364

gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4365

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4366

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4367

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4368

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4368

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4369

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4370

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4371

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4372

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4372

gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4373

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4373

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4374

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4374

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4375

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4376

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4377

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4377

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4378

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4378

gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4379

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4380

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4380

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4381

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4381

aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4382

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4383

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4384

gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4385

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4386

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4387

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4388

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4389

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4389

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4390

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4391

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4392

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4393

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4394

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4395

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4395

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4396
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4397
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4397
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4398
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4398
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4399
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4399
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4400

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4401

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4402

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4403

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4404

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4405

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4406

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4406

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4407
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4408
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4408
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4409
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4409
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4410
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4410
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4411

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4412

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4413

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4414

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4415

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4415

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4416

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4417

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4417

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4418
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4419
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4419
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4420
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4420
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4421
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4421
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4422
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4422

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4423

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4423

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4424

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4425

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4426

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4427

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4427

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4428

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4429

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4430

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4431

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4432

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4432
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4433
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4433
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4434
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4434
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4435
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4435
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4436
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4436
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4437
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4437
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4438
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4438

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4439

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4439

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4440

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4441

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4442

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4442

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4443

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4444

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4445

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4446

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4446

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4447

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4448

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4449

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4450

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4450

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4451

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4452

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4453

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4454

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4455

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4456

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4456

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4457

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4458

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4458
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4459
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4459
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4460
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4460
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4461
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4461

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4462

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4463

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4464

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4465

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4465

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4466

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4466

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4467

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4468

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4469

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4469

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4470

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4470

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4471

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4472

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4473

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4474

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4475

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4476

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4476

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4477

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4477

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4478

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4479

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4479

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4480

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4481

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4481

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4482

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4482

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4483

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4483

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4484

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4485

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4486

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4487

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4488

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4489

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4489

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4490

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4490

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4491

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4491

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4492

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4493

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4493

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4494

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4494

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4495

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4495
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4496
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4496
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4497
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4497
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4498
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4498

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4499

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4499

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4500

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4501

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4502

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4503

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4503

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4504

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4505

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4505

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4506

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4507

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4507

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4508

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4508

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4509

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4509

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4510

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4511

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4512

<211
> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4512

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4513

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4513

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4514

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4515

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4516

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4517

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4517

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4518

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4519

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4520

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4521

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4522

<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4522
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4523
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4523
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4524
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4524
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4525

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4525

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4526

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4527

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4527

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4528

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4529

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4530

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4531

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4531

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4532

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4532

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4533

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4533

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4534

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4535

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4535

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4536

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4537

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4537

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4538

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4539

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4540

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4541

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4541

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4542

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4542

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4543

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4544

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4545

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4546

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4547

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4548

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4548

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4549

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4549

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4550

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4550

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4551

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4552

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4553

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4554

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4554

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4555

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4556

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4556

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4557

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4558

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4559

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4559

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4560

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4561

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4561

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4562

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4562

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4563

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4564

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4564

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4565

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4566

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4566

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4567

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4568

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4568

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4569

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4570

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4571

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4572

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4572

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4573
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4574
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4574
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4575
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4575
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4576
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4576

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4577

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4578

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4578

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4579

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4580

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4580

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4581

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4582

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4582

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4583

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4584

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4584

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4585

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4586

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4586
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4587
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4587
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4588
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4588
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4589
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4589
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4590

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4591

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4592

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4593

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4594

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4595

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4596

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4597

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4598

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4599

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4600

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4601

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4602

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4602

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4603
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4604
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4604
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4605
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4605
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4606
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4606

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4607

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4608

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4609

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4610

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4610

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4611

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4611

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4612

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4613

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4613
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4614
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4614
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4615
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4615
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4616
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4616

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4617

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4617

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4618

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4619

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4619

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4620

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4620

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4621

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4622

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4622

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4623

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4624

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4625

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4625

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4626

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4626

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4627

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 4627

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4628

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4629

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4629

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4630

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4630
gaaagagugt cucauctucu u 21
<210> 4631
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4631
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4632
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4632
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4633
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4633
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4634
<211> 21

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4634
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4635
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4635
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4636
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4636

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4637

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4637

aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4638

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4639

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4639
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4640
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4640
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4641
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4641
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4642
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4642
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4643
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4643
aagaagauga gacactcuuu cug 23
<210> 4644
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4644
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4645
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4645

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4646

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4647

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4648

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4649

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4649

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4650

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4651

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4652

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4653

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4654

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4655

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4656

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4656
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4657
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4657
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4658
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4658
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4659
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4659
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4660
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4660
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4661
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4661
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4662
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4662
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4663
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4663
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4664
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4664
gaaagagugu cucaucuucu u 21
<210> 4665
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4665
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4666
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4666

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4667

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4668

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4669

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4669
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4670
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4670
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4671
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4671
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4672
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4672
gaaagagugu cucauctucu u 21
<210> 4673
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4673
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4674
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4674
gaaagagugt cucaucuucu u 21
<210> 4675
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4675

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4676

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4676

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4677

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4678

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4678

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4679

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4680

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4681

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4682
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4683
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4683
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4684
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4684
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4685
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4685
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4686
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4686

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4687

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4688

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4689
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4690
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4690
gaaagagugt cucauctucu u 21
<210> 4691
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4691
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4692
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4692

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4693

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4694

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4694

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4695

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4696

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4696

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4697

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4698

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4698

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4699

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4700

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4700

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4701

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4702

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4702

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4703

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4704

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4704

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4705

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4706

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4707

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4708

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4709

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4710

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4711

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4712

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4712

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4713
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4714
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4714
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4715
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4715
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4716
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4716
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4717
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4717

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4718

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4719

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4720

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4721

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4722

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4722

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4723

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4724

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4724

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4725

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4726

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4727

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4728

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4729

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4730

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4731

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4732

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4733

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4734

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4735

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4735
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4736
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4736
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4737
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4737
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4738
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4738

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4739

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4739

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4740

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4741

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4741

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4742

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4742

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4743

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4743

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4744

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4744
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4745
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4745
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4746
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4746
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4747
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4747
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4748
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4748
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 4749
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4749
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4750
<211> 21
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4750

cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4751

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4751

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4752

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4752

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4753

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4753

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4754

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4754

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4755

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 4755

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4756

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4756

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4757

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4757

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4758

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4758
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 4759
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4759
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4760
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4760
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 4761
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4761

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4762

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4763

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4763

uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4764

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4765

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4765

uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4766

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4767

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4767
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4768
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4768
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4769
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4769
uaagaugaga cactctuucu ggu 23
<210> 4770
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4770
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4771
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4771
uaagaugaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4772
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4772
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4773
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4773
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4774
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4774
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4775
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4775
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23
<210> 4776
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4776

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4777

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4777

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4778

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4778

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4779

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4779

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4780

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4780

gagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4781

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4781

uaagaugaga cacucuuucu cca 23

<210> 4782

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4782

gugaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4783

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4783

uaagaugaga cacucuuuca cca 23

<210> 4784

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4784

gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4785

uaagaugaga cacucuuuga cca 23

<210> 4786

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4786

gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4787

uaagaugaga cacucuuuga cgu 23

<210> 4788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4788

cucuaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4789

uaagaugaga cacucuuaga ggu 23

<210> 4790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4790

cucuuagagu gucucaucuu a 21

<210> 4791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4791

uaagaugaga cacucuaagu ggu 23

<210> 4792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4792

cuguuugagu gucucaucuu a 21

<210> 4793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4793

uaagaugaga cacucaaacu ggu 23

<210> 4794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4794

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4795

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4795

taagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4796

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4797

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4798

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4799

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4799

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4800

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4800

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4801

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4801

uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4802

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4803

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4803

uaagatgaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4804

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4804

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4805

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4806

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4806

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4807

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4808

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4808

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4809

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4810

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4810

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4811

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4812

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4812
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4813
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4813
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4814
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4814
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4815
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4815
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4816

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4817

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4818

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4818

cagaaagagu gucucaucut a 21

<210> 4819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4819

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4820

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4820

cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4821

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4822

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4822

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4823

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4824

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4824

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4825

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4826

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4826

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4827

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4828

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4828

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4829

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4830

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4830

cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4831

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4832

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4832

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4833

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4833

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4834

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4834

cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4835

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4835

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4836

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4836
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4837
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4837
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4838
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4838
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 4839
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4839

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4840

cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4841

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4842

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4842

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4843

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4844

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4844

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4845

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4845

uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4846

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4846
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4847
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4847
uaagatgaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4848
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4848
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4849
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4849

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4850

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4850

cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4851

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4852

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4853

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4854

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4854

cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4855

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4855

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4856

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4857

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4857

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4858

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4858

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4859

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4859

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4860

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4860

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4861

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4861

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4862

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4863
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4864
<211
> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4864
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4865
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4865
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4866

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4866
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4867
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4867

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4868

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4869

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4870

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4871

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4872

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4873

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4874

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4875

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4876

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4877

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4877

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4878

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4879

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4879

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4880

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4881

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4881
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4882
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4882
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4883
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4883
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 4884
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4884

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4885

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4886

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4886

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4887

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4888

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4888

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4889

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4889

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4890

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4890

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4891

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4891

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4892

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4892

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4893

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4893

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4894

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4895

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4896

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4897

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4897

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4898

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4898

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4899

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4900

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4901

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4901

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4902

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4903

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4903

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4904

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4904

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4905

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4905

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4906

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4907

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4908

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4909

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4910

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4910

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4911

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4911

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4912

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4912

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4913

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4913

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4914

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4914

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4915

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4915
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4916
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4916
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4917
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4917
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4918
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4918
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4919
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4919
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4920
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4920
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4921
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4921

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4922

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4923

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4923

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4924

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4924

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4925

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4925

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4926

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4927

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4927

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4928

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4928

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4929

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4929

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4930

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4930

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4931

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4932

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4932

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4933

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4934

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4934

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4935

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4936

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4936

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4937

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4937

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4938

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4938

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4939

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4939

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4940

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4940
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4941
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4941
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 4942
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 4942
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4943
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4943

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4944

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4944

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4945

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4945

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4946

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4946

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4947

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4947

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4948

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4948

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4949

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4949

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4950

<211
> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4950

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4951

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4951

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4952

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4952

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4953

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4953

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4954

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4954

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4955

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4955

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4956

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4956

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4957

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4957

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4958

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4958

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4959

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 4959

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4960

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4960

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4961

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4961

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4962

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4962

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4963

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4963

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4964

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4964

cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4965

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4965

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4966

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4966

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4967

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4967

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4968
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4969
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4969
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4970
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4970
cagaaagagt gucucatcuu a 21
<210> 4971
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4971
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4972
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4972
cagaaagagt gucucatcuu a 21
<210> 4973
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4973
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4974
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4974

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4975

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4976

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4976

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4977

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4977
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 4978
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4978
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 4979
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4979
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4980
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4980
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 4981
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4981
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4982
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4982
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4983
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4983
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4984
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 4984
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 4985
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 4985
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 4986
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4986

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4987

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4987

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4988

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4988

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4989

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4989

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4990

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4990

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4991

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4991

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4992

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4993

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4993

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4994

<211
> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4994

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4995

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 4995

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4996

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4996

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4997

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4997

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4998

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 4998

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4999

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 4999

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5000

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5001

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5001

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5002

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5002

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5003

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5003

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5004

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5004

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5005

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5005

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5006

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5006

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5007

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5007

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5008

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5008

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5009

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5009

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5010

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5011

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5011

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5012

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5012

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5013

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5013

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5014

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5014

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5015

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5015

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5016

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5017

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5017

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5018

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5018

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5019

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5019

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5020

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5020

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5021

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5021

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5022

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5022

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5023

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5023

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5024

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5024

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5025

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5025

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5026

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5026

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5027

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5027
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5028
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5028
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5029
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5029
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5030
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5030
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5031
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5031
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5032
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5032
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5033
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5033

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5034

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5034

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5035

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5035

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5036

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5036

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5037

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5037
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 5038
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5038
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5039
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5039
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5040
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5040

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5041

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5041

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5042

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5042

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5043

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5043

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5044

<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5044
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5045
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5045
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 5046
<211
> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5046
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5047
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5047

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5048

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5048

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5049

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5049

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5050

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5050

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5051

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5051

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5052

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5052

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5053

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5053

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5054

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5054

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5055

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5055

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5056

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5056

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5057

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5058

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5058

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5059

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5059

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5060

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5061

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5062

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5063

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5063

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5064

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5064
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5065
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5065
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5066
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5066
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 5067
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5067

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5068

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5068

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5069

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5069

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5070

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5070

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5071

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5071

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5072

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5072

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5073

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 5073

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5074

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5074

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5075

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5075

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5076

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5076
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 5077
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5077
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23
<210> 5078
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5078
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5079
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5079
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 5080
<211> 21

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5080
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 5081
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5081
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23
<210> 5082
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5082

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5083

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5083

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5084

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5085

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5085

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5086

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5086

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5087

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5087

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5088

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5088

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5089

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5089

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5090

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5090

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5091

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5091

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5092

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5092

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5093

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5093

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5094

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5094

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5095

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5095
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5096
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5096
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5097
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5097
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5098
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5098

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5099

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5099

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5100

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5100

cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5101

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5101
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 5102
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5102
cagaaagagu gucucatcuu a 21
<210> 5103
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5103
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5104
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5104
cagaaagagt gucucatcuu a 21
<210> 5105
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5105
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5106
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5106
cagaaagagt gucucatcuu a 21
<210> 5107
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5107

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5108

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5108

cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5109

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5109

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5110

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5111

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5112

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5113

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5113

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5114

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5114

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5115

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5115

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5116
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 5117
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5117
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5118
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 5118
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 5119
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5119

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5120

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5120

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5121

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5121

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5122

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5123

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5123

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5124
cagaaagagt gucucaucuu a 21
<210> 5125
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 5125
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23
<210> 5126
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5126
cagaaagagu gucucaucuu a 21
<210> 5127
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5127

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5128

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5129

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5130

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5131

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5132

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5133

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5134

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5135

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5135

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5136

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5137

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5137

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5138

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5139

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5140

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5141

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5141

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5142

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5143

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5144

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5145

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5145

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5146

<211> 21

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5146

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5147

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5148

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5148

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5149

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5150

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5150

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5151

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5151

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5152

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5152

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5153

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 5153

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5154

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5155

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5155

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5156

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5157

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5158

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5159

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5159

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5160

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5161

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5161

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5162

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5162

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5163

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5163

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5164

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5165

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5166

<211
> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5166

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5167

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5168

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5169

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5170
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5171
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5171
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 5172
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5172
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5173
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5173

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5174

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5175

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5176

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5177

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5178

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5179

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5180

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5181

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5182

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5182

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5183

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5184

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5184

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5185

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5186

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5186

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5187

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5188

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5189

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5189

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5190

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5190

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5191

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5192

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5193

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5194

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5195

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5196

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5197
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 5198
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5198
gaaagagugt cucauctucu u 21
<210> 5199
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 5199
aagaagauga gacacucuuu cug 23
<210> 5200
<211> 21
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5200

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5201

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5202

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5202

gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5203

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5204

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5205

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5206

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5207

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5208

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5209

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5210

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5211

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5212

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5213

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5214

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5214

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5215

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5216

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5216

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5217

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5217

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5218

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5219

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5219

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5220

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5221

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5221

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5222

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5222

cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5223

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5224

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5224

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5225

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5225

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5226

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5226

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5227

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5227

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5228

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5228

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5229

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5229

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5230

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5231

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5232

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5233

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5233

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 5234

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5235

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5235

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5236

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5237

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5238

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5239

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23