



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월03일

(11) 등록번호 10-2827366

(24) 등록일자 2025년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)

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

(21) 출원번호 10-2017-7033031

(22) 출원일자(국제) 2016년05월05일

심사청구일자 2021년05월04일

(85) 번역문제출일자 2017년11월15일

(65) 공개번호 10-2018-0002688

(43) 공개일자 2018년01월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030876

(87) 국제공개번호 WO 2016/179342

국제공개일자 2016년11월10일

(30) 우선권주장

62/157,890 2015년05월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150021489 A\*

WO2009053050 A1\*

WO2012064758 A2\*

WO2012177784 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675

(72) 발명자

에킨크 에킨

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

힌클 그레고리

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이재영

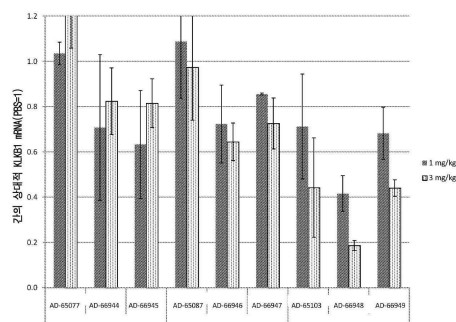
(54) 발명의 명칭 인자 X I I (하게만 인자)(F12), 칼리크레인 B, 혈장(플레처 인자) 1(KLKB1) 및 키니노젠 1(KNG1) iRNA 조성물 및 그의 이용 방법

### (57) 요약

본 발명은 칼리크레인(Kallikrein) B, 혈장(플레처 인자(Fletcher Factor)) 1(KLKB1) 유전자, 인자 XII(하게만 인자(Hageman Factor)(F12) 유전자 또는 키니노젠(Kininogen) 1(KNG1) 유전자를 표적으로 하는 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제, 및 KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자의 발현을 억제하기 위한 이러한

(뒷면에 계속)

### 대표도



RNAi 제제의 이용 방법, 및 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 장애를 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)  
**A61K 47/549** (2017.08)  
*C12N 2310/14* (2025.05)  
*C12N 2310/31* (2013.01)  
*C12N 2310/321* (2013.01)  
*C12N 2310/322* (2013.01)  
*C12N 2310/344* (2013.01)  
*C12N 2310/3521* (2013.01)  
*C12N 2310/3533* (2013.01)

(30) 우선권주장

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

(72) 발명자

**마이어 마틴**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 씨드 플로어  
 씨드 스트리트 300

**버틀러 제임스**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 씨드 플로어  
 씨드 스트리트 300

**리우 정쑤언**

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 씨드 플로어  
 씨드 스트리트 300

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

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

상기 센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 144 내지 174에서 적어도 19개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오타이드 서열의 대응하는 부분에서 1개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 19개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고,

상기 센스 및 안티센스 가닥이 각각 독립적으로 19 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이이고,

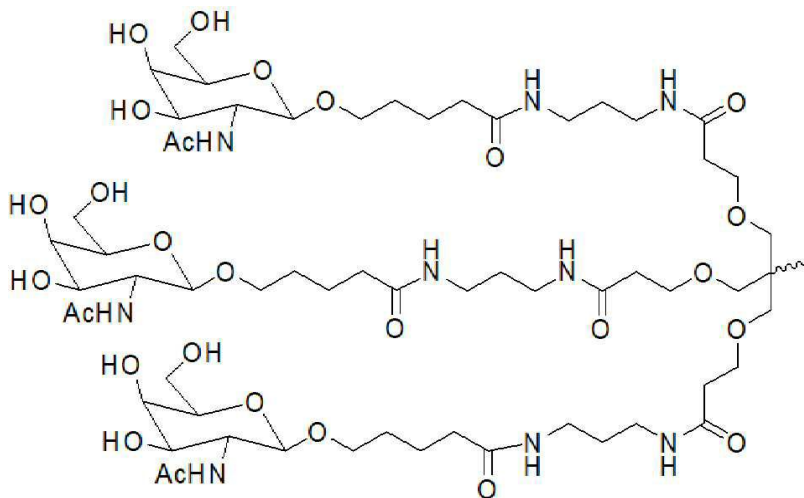
상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들이 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오타이드 변형을 포함하고,

상기 센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함하며,

상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들이 2'-O-메틸 변형, 2'-플루오로 변형 및 2'-데옥시-뉴클레오타이드 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오타이드 변형을 포함하고,

상기 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함하고 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함하며,

상기 센스 가닥의 3'-말단은 하기의 리간드에 컨쥬게이트되는, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제:



#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 21개의 뉴클레오타이드 길이이고 상기 안티센스 가닥은 23개의 뉴클레오타이드 길이인, dsRNA 제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, dsRNA 제제:

SEQ ID NO: 958의 5' - AAGCUGAAGAGCACACAGU - 3' 및

SEQ ID NO: 1142의 5' - ACUGUGUGCUCUUCAGCUU - 3'; 및

SEQ ID NO: 959의 5' - ACACAGUCGUUCUCACAGU - 3' 및

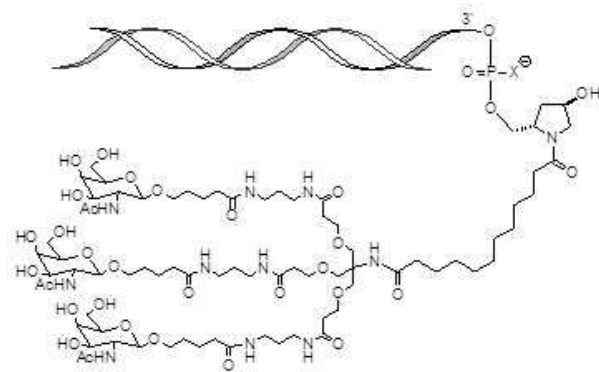
SEQ ID NO: 1143의 5' - ACAGUGAGAACGACUGUGU - 3'.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 1개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함하거나, 적어도 하나의 가닥이 적어도 2개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함하는, dsRNA 제제.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 하기의 도식에 나타난 바와 같이 상기 리간드에 컨쥬게이트되고,



여기서, X가 0인, dsRNA 제제.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, dsRNA 제제:

SEQ ID NO: 1326의 5' - AAGCUGAAGAGCACACAGUdTdT - 3' 및

SEQ ID NO: 1510의 5' - ACUGUGUGCUCUUCAGCUdTdT - 3'; 및

SEQ ID NO: 1327의 5' - ACACAGUCGUUCACUGUdTdT - 3' 및

SEQ ID NO: 1511의 5' - ACAGUGAGAACGACUGUGUdTdT - 3'.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 함유하는 분리된 세포.

#### 청구항 8

제1항의 dsRNA 제제를 포함하는, F12 유전자 관련 장애를 가지는 대상체를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 장애가 혈전성향증(thrombophilia), 유전성 혈관부종(HAE), 플레처 인자 결핍증, 본태성 고혈압, 혈관부종 발작 및 혈전 형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 집속 활성화 경로-관련 질환인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 dsRNA 제제는 비완충 용액 내에 존재하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비완충 용액은 식염수(saline) 또는 물인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 dsRNA 제제는 완충 용액 내에 존재하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12



제11항에 있어서, 상기 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 상기 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제8항에 있어서, 대상체내 세포에서 F12 발현을 억제함에 의해 F12 유전자 발현의 감소 또는 억제로 이익을 얻는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 약제학적 유효량의 상기 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

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

상기 대상체가 혈전성향증(thrombophilia), 유전성 혈관부종(HAE), 플레처 인자 결핍증, 본태성 고혈압, 혈관부종 발작 및 혈전 형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 접촉 활성화 경로-관련 질환을 가지는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

시험관내 세포에서 F12 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제8항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

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

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 피하 투여를 위한 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원

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

[0003] 서열 목록

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

## 배경 기술

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

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

[0007] 내인성 경로는 접촉 활성화로 지칭되는 과정에서 F12a로의 혈장 인자 XII(F12)의 표면-의존적 활성화에 의해 개시된다. 접촉 활성화는 2-분자 복합체로서 순환하는 2가지 다른 단백질, 프레칼리크레인(prekallikrein) 및 고분자량 키노노겐(kininogen)을 수반한다. 종합하여, 이들 3가지 단백질, FXII, 프레칼리크레인 및 HK는 "칼리크

레인-키닌 시스템"으로도 지칭되는 "접촉 활성화 경로"를 구성한다. 접촉 활성화 경로가 음으로 하전된 표면(또는 거대분자)으로의 F12의 결합에 의해 개시되는 경우, F12의 입체형태적 변화가 유도되어, 활성화 F12(F12a)의 형성이 야기된다. F12a는 프레칼리크레인을 절단하여 활성화 칼리크레인( $\alpha$ -칼리크레인)을 생성하며, 이는 차례로 F12를 상호 활성화시켜, 추가의 F12a를 생성한다. 그 다음, 활성화 칼리크레인은 고 분자량 키니노겐을 분해하여 브래디키닌(bradykinin)을 유리시킨다. 또한, 접촉 활성화에 의해 생성되는 F12a는 인자 XI(F11)을 F11a로 활성화시켜, 일련의 단백질 분해 절단 사건을 촉발시키며, 이는 결국 트롬빈 생성 및 피브린 응괴 형성에 이른다.

[0008] 흥미롭게도, 접촉 시스템이 지혈에 필요하지 않은 것이 나타났다. 인간 및 다른 동물의 접촉 활성화 단백질 결핍은 대부분 무증상이며, 동형접합성 F12 결핍은 임의의 질환 또는 장애와 관련이 없다. 그러나 F12a의 약리학적 저해 또는 F12 또는 고 분자량 키니노겐 유전자의 제거가 다양한 모델에서 실험으로 유도된 혈전증으로부터 마우스를 보호할 수 있음에 따라, 접촉 시스템은 혈전 질환에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 보인다.

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

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

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

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

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

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

[0015] 현재, HAE는 재발 사건의 확률을 감소시키기 위하여 17  $\alpha$ -알킬화 안드로겐으로 예방적으로 처치되거나, 급성 발작을 치료하기 위하여 질환-특이적 치료제로 처치될 수 있다. HAE가 있는 개체의 약 70%는 안드로겐으로 처치되거나, 처치되지 않은 채로 있고, 약 30%는 치료제를 받는다. 안드로겐은 그들이 유효하게 되는데 수일이 걸리기 때문에 급성 발작의 단기 치료에 적합하지 않으며, 그들은 유의미한 부작용을 가질 수 있고, 성장 및 발생에 불리하게 영향을 미칠 수 있다. 결과적으로, 안드로겐은 오직 장기간 예방을 위해서만 사용되며, 전형적으로 임부 또는 소아에게 투여되지 않는다. 추가로, 급성 발작을 치료하기 위해 사용되는 현재의 치료제는 주마다 수회 정맥내 투여해야 하거나, 약물 투여 및 이후의 병원에서의 환자 모니터링을 필요로 하는 부작용을 야기할 수 있어, 이에 의해, 질환을 장기간 관리하기 위한 그들의 주기적인 예방적 이용이 제한된다. 따라서, 임부 및 소아를 포함하는 대부분의 환자에서 급성 혈관부종 발작을 치료하고 재발 발작을 예방적으로 관리하기 위한 안전하게, 효율적으로, 그리고 더욱 편리한 경로 및 요법에 의해 투여될 요법의 부재 하에, HAE를 앓고 있는 대상체를 위한 대체 치료법이 필요하다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

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

### 과제의 해결 수단

[0017] 요약

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

[0019] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하계만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 체제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 체제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다.

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

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하계만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 체제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 체제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2000 내지 2060과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2000 내지 2030과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2030 내지 2060과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2010 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2010 내지 2035와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2015 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2015 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은



SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2020 내지 2050과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2020 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 표 24에 제공된 SEQ ID NO: 9의 범위 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2018 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-67244의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열(5' - UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC - 3')(SEQ ID NO: 25)과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 센스 가닥은 AD-67244의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2015 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2015 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2018 내지 2040과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 2018 내지 2045와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, 제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제제의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, 제제는 리간드, 예를 들어, 센스 가닥의 3'-말단에 부착된 리간드를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 15 내지 30개 뉴클레오타이드 길이이다. 또 다른 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 19 내지 25개 뉴클레오타이드 길이이다.

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

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

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

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

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

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

[0028] 일 양태에서, 본 발명은 칼리크레인 B, 혈장(플래처 인자) 1(KLKB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 2의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드

가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

[0029] 다른 양태에서, 본 발명은 인자 XII(하게만 인자)(F12)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(RNAi) 제제를 제공하며, 이중 가닥 RNAi 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 10의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트된다.

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

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

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

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

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

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

[0036] 상보성 영역은 적어도 17개 뉴클레오타이드 길이, 18개 뉴클레오타이드 길이, 19개 뉴클레오타이드 길이, 20개 뉴클레

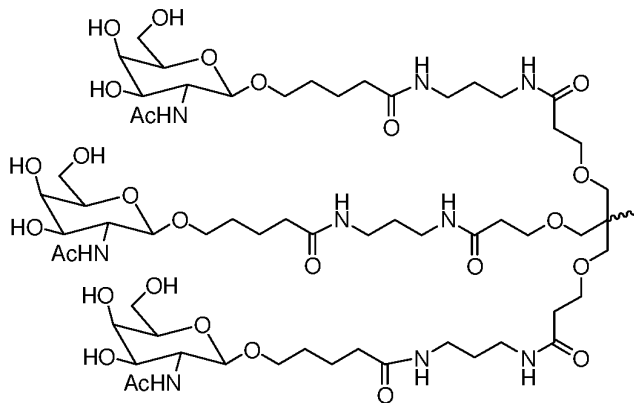
오티드 길이 또는 21개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

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

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

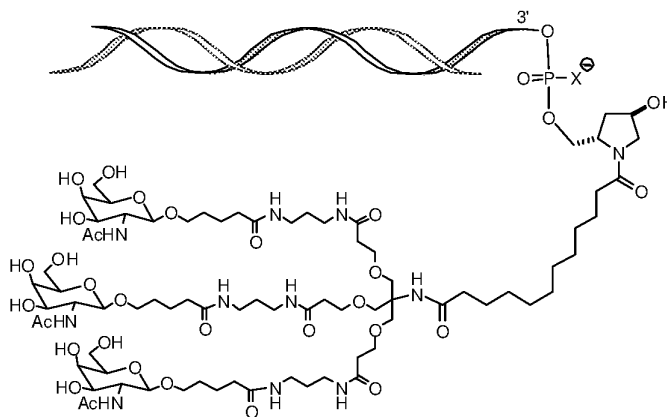
[0039] 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다.

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



[0041] 이다.

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



[0043] ;

[0044] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0045] 일 구현예에서, X는 O이다.

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

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

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

- [0049] 일 구현예에서, KLKB1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-65077, AD-65170, AD-65103, AD-65083, AD-65087, AD-65149, AD-64652, AD-65162, AD-65153, AD-65084, AD-65099 및 AD-66948로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, KLKB1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-66948이다.
- [0050] 일 구현예에서, KNG1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-66259, AD-66261, AD-66262, AD-66263, AD-6634 및 AD-67344로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, KNG1의 발현을 억제하는 dsRNA 제제는 AD-67344이다.
- [0051] 일 양태에서, 본 발명은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 세포를 제공한다.
- [0052] 일 양태에서, KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공한다.
- [0053] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 KLKB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 F12 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 벡터를 포함하는 KNG1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0054] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 비완충 용액, 예를 들어, 염수 또는 물에서 투여되거나, 완충 용액, 예를 들어, 아세트이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는 완충 용액과 함께 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다.
- [0055] 일 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 이중 가닥 RNAi 제제 및 지질 제형을 포함한다.
- [0056] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서의 KLKB1 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 KLKB1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서의 F12 발현의 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 F12 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 F12 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0058] 추가의 양태에서, 본 발명은 세포에서의 KNG1 발현의 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 세포를 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 KNG1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0059] 일 구현예에서, 세포는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체 내에 존재한다.
- [0060] 일 구현예에서, KLKB1 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.
- [0061] 일 구현예에서, F12 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.
- [0062] 일 구현예에서, KNG1 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.
- [0063] 일 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0064] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KLKB1이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KNG1이다.
- [0065] 또 다른 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 질환 또는 장애를 갖는 대



상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0066] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KLKB1이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 KNG1이다. 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이며, 당해 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자는 F12이며, 당해 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

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

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

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

[0070] 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

- [0081] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0082] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈전 형성 위험이 있는 대상체에서의 혈전 형성의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈전 형성 위험이 있는 대상체에서 혈전의 형성을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0083] 일 구현예에서, 혈전 형성 위험이 있는 대상체는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는다.
- [0084] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 혈전성향증이다. 또 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 유전성 혈관부종(HAE)이다.
- [0085] 다른 구현예에서, 접촉 활성화 경로-관련 질환은 플레처 인자 결핍 또는 본태성 고혈압이다.
- [0086] 일 구현예에서, 혈전 형성 위험이 있는 대상체는 외과 환자; 내과 환자; 임신한 대상체; 산후 대상체; 이전에 혈전을 가졌던 대상체; 호르몬 대체 요법을 받고 있는 대상체; 장기간 동안 앉아 있는 대상체; 및 비만 대상체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0087] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체에서의 혈관부종 발작의 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 F12를 표적으로 하는 예방적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 F12를 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 혈관부종 발작을 예방하는 단계를 포함한다.
- [0089] 일 구현예에서, 상기 방법은 KLKB1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 KNG1을 표적으로 하는 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0090] 도 1은 야생형 마우스에서 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 또는 3 mg/kg의 투여 후의 KLKB1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.
- 도 2는 야생형 마우스의 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 투여 또는 단일의 3 mg/kg 투여, 또는 단일의 1 mg/kg 투여 또는 단일의 10 mg/kg 투여 후의 F12 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.
- 도 3은 야생형 마우스에서 투여 후 7 내지 10일에, 표기된 제제의 단일의 피하 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 투여 후의 KNG1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.
- 도 4A는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴(captopril)을 투여한 마우스의 혈중 에반스 블루(Evans blue) 염료의 양을 도시한 그래프이다.
- 도 4B는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 장 내의 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.
- 도 4C는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 간 내의 KLKB1 mRNA 억제를 도시한 그래프이다.
- 도 4D는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948 및 캅토프릴을 투여한 마우스에서의 장의 상대 투과성을 도시한 그래프이다.
- 도 5A는 투여 후 7일에 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244 및 캅토프릴을 투여한 마우스의 혈중 에반스 블루 염료의 양을 도시한 그래프이다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0091] 상세한 설명

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

[0093] 본 발명의 RNAi 제제는 다른 포유동물 종의 KLKB1 오솔로그(ortholog)에서 보존된 유전자의 부분을 포함하는 인간 KLKB1 유전자 내의 단백질-코딩 및 3' UTR 영역을 표적으로 하도록 설계된다. 이론에 의해 제한하려는 의도

없이, 이들 RNAi 제제에서 전술한 특성 및 특정 표적 부위 및/또는 특정 변형의 조합 또는 하위-조합이 본 발명의 RNAi 제제에 개선된 효능, 안정성, 효력, 내구성 및 안전성을 부여하는 것으로 여겨진다.

- [0094] 본 발명의 iRNA는 약 30개 뉴클레오타이드 이하의 길이, 예를 들어, 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 뉴클레오타이드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함할 수 있으며, 이 영역은 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다.
- [0095] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 적어도 19개의 인접 뉴클레오타이드의 영역을 갖는 더 긴 길이, 예를 들어, 최대 66개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 36 내지 66개, 26 내지 36개, 25 내지 36개, 31 내지 60개, 22 내지 43개, 27 내지 53개의 뉴클레오타이드 길이를 포함할 수 있는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함한다. 더 긴 길이의 안티센스 가닥을 갖는 이들 iRNA는 바람직하게는 20 내지 60개 뉴클레오타이드 길이의 제 2 RNA 가닥(센스 가닥)을 포함하며, 센스 및 안티센스 가닥은 18 내지 30개의 인접 뉴클레오타이드의 듀플렉스를 형성한다.
- [0096] 시험관내 및 생체내 분석을 사용하여, 본 발명자들은 접촉 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA가 RNAi를 강력하게 매개하여, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자의 발현의 유의미한 억제를 야기할 수 있음을 입증하였다. 또한, 본 발명자들은 본 발명의 RNAi 제제가 세포질 및 리소솜에서 특별히 안정한 것을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, 혈전성향증, HAE를 갖는 대상체를 치료하는데 유용하고, 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체 또는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는데 유용하다.
- [0097] 따라서, 본 발명은 또한 접촉 활성화 경로 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 야기하는 iRNA 조성물을 사용하여, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 유전성 혈관부종(HAE)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0098] 매우 낮은 투여량의 본 발명의 iRNA는 특히 RNA 간섭(RNAi)을 특이적으로 그리고 효율적으로 매개하여, 상응하는 유전자(접촉 활성화 경로 유전자)의 발현의 유의미한 억제를 야기할 수 있다.
- [0099] 하기의 상세한 설명에는 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 이용 방법, 및 접촉 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현의 억제 및/또는 감소로 이익을 얻을 질환 및 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법이 개시된다.
- [0100] **I. 정의**
- [0101] 본 발명이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정의 용어를 정의한다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용되는 경우에는 항상 인용되는 값의 중간값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다는 것에 주목해야 한다.
- [0102] 본 명세서에서 관사 "하나"(a, an)는 하나 또는 하나를 초과하는(즉, 적어도 하나의) 상기 관사의 문법적 대상을 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들면, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 하나를 초과하는 요소, 예컨대 복수의 요소를 의미한다.
- [0103] 용어 "포함하는"은 본 명세서에서, 어구 "포함하지만, 이들에 한정되지 않는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 어구와 상호교환 가능하게 사용된다.



- [0104] 용어 "또는"은 본 명세서에서, 문맥상 명확하게 달리 언급되지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 용어와 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0105] 수 또는 일련의 수 이전의 용어 "적어도"는 문맥으로부터 명백한 바와 같이 용어 "적어도"에 인접한 수 및 논리적으로 포함될 수 있는 모든 이후의 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내의 뉴클레오타이드의 수는 정수여야 한다. 예를 들어, "21개 뉴클레오타이드 핵산 분자의 적어도 18개 뉴클레오타이드"는 18, 19, 20 또는 21개의 뉴클레오타이드가 표기된 특성을 갖는 것을 의미한다. 적어도가 일련의 수 또는 범위 전에 존재하는 경우, "적어도"가 일련의 수 또는 범위 내의 수를 각각 수식할 수 있는 것이 이해된다.
- [0106] 본 명세서에 사용되는 범위는 상한 및 하한 둘 모두를 포함한다.
- [0107] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "프레칼리크레인" 및 "KLKB1"과 상호교환 가능하게 사용되는 "칼리크레인 B, 혈장(플래처 인자) 1"은 칼리크레인의 효소원 형태, 프레칼리크레인을 인코딩하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. 혈장 프레칼리크레인은 F12a에 의해 혈장 칼리크레인(활성 칼리크레인으로도 지칭)으로 전환되고, 단백질 가수분해에 의해 고 분자량 키니노겐으로부터 브래디키닌을 방출하고, F12를 활성화시킨다. 브래디키닌은 혈관 투과성을 증진시키는 펩티드이며, HAE 환자에서 상승된 수준으로 존재한다. KLKB1 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:78191797(RefSeq 수탁 번호 NM\_000892.3; SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 2)에서 찾을 수 있다. 인간 KLKB1 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544436072(RefSeq 수탁 번호 XM\_005556482, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 8); GI:380802470(RefSeq 수탁 번호 JU329355, 레서스 원숭이(rhesus monkey)); GI:236465804(RefSeq 수탁 번호 NM\_008455, 마우스; SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 4); GI:162138904(RefSeq 수탁 번호 NM\_012725, 랫트; SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 6)에서 찾을 수 있다.
- [0108] KLKB1 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.
- [0109] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "응고 인자 XII", "FXII", "F12", "활성 F12" 및 "F12a"와 상호교환 가능하게 사용되는 "인자 XII(하계만 인자)"는 F12a의 효소원 형태를 인코딩하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. F12는 프레칼리크레인을 절단하여 칼리크레인을 형성하는 세린 프로테아제(또는 세린 엔도펩티다제) 부류의 효소(EC 3.4.21.38)이며, 칼리크레인은 이후에 고 분자량 키니노겐으로부터 브래디키닌을 방출시키고, F12를 활성화시킨다. F12 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:145275212(RefSeq 수탁 번호 NM\_000505; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10)에서 찾을 수 있다. 인간 F12 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544441267(RefSeq 수탁 번호 XM\_005558647, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 12); GI:805299477(RefSeq 수탁 번호 NM\_021489, 마우스; SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 14); GI:62078740(RefSeq 수탁 번호 NM\_001014006, 랫트; SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 16)에서 찾을 수 있다.
- [0110] F12 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.
- [0111] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "피츠제럴드 인자", "윌리엄즈-피츠제럴드-플라우제악 인자", "고 분자량 키니노겐"("HMWK" 또는 "HK"), "저 분자량 키니노겐"("LMWK") 및 "KNG1"과 상호교환 가능하게 사용되는 "키니노겐 1"은 대안적으로 스플라이싱되어 HMWK 및 LMWK를 생성하는 천연 발생 유전자를 지칭한다. 활성 칼리크레인에 의한 HMWK의 절단에 의해 브래디키닌이 방출된다. KNG1 유전자의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:262050545(RefSeq 수탁 번호 NM\_001166451; SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18)에서 찾을 수 있다. 인간 KNG1 유전자의 포유동물 오솔로그는 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:544410550(RefSeq 수탁 번호 XM\_005545463, 사이노몰거스 원숭이; SEQ ID NO: 19 및 SEQ ID NO: 20); GI:156231028(RefSeq 수탁 번호 NM\_001102409, 마우스; SEQ ID NO: 21 및 SEQ ID NO: 22); GI:80861400(RefSeq 수탁 번호 NM\_012696, 랫트; SEQ ID NO: 23 및 SEQ ID NO: 23)에서 찾을 수 있다.
- [0112] KNG1 mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용 가능하다.
- [0113] 단순화하기 위해, 본 명세서에 사용되는 "접촉 활성화 경로 유전자"는 다르게 특정되지 않는 한 KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자를 지칭한다.

- [0114] 본 명세서에 사용되는 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공 산물인 mRNA를 포함하는, 접착 활성화 경로 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 인접 부분을 지칭한다. 일 구현예에서, 서열의 표적 부분은 접착 활성화 경로 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 부분에서 또는 그 근처에서 iRNA-유도 절단을 위한 기질로서 작용하기에 적어도 충분한 길이일 것이다. 일 구현예에서, 표적 서열은 접착 활성화 경로 유전자의 단백질 코딩 영역 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 접착 활성화 경로 유전자의 3' UTR 내에 존재한다.
- [0115] 표적 서열은 약 9 내지 36개 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15 내지 30개 뉴클레오타이드, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개, 또는 21 내지 22개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 30개 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 25개 뉴클레오타이드 길이이다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 약 19 내지 약 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 약 21 내지 약 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.
- [0116] 본 명세서에 사용되는 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열로 기술되는 뉴클레오타이드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0117] "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 각각 일반적으로, 염기로서 각각 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 포함하는 뉴클레오타이드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"가 또한, 하기에서 추가로 상술된 바와 같은 변형된 뉴클레오타이드, 또는 대응 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대 표 2 참조). 숙련자는, 이러한 대체 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기 쌍형성 특성을 실질적으로 변경하지 않고, 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 다른 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 예를 들면, 제한 없이, 그의 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는, 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열에서, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오타이드는, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드로 대체될 수 있다. 다른 예에서, 올리고뉴클레오타이드의 임의 위치의 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 위블(Wobble) 염기 쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은, 본 발명에서 특징으로 하는 조성물 및 방법에 적합하다.
- [0118] 본 명세서에 상호교환 가능하게 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi 제제", "iRNA 제제", "RNA 간섭제"는 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하고, RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 제제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 과정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 유도한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내의 세포에서 KLKB1 유전자의 발현을 조절하고, 예컨대, 억제한다.
- [0119] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예컨대, 접착 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 표적 mRNA 서열, F12 표적 mRNA 서열 또는 KNG1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 유도하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입되는 긴 이중 가닥 RNA가 다이서(Dicer)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다(문헌[Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개 염기의 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개의 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 그 후, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되며, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 표적 유전자, 즉, 접착 활성화 경로 유전자의 침묵화를 야기하도록 RISC 복합체의 형성을 촉진시키는, 세포 내에 생성되는 단일 가닥

RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한 전술한 RNAi를 지칭하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.

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

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

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

[0123] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통해, 원하는 표적 RNA의 특이적인 분해를 가능하게 하는 임의의 길이의 것일 수 있으며, 약 9 내지 36개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36개 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개의 염기 쌍 길이의 범위일 수 있다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

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

[0125] dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 개별 RNA 분자에 의해 포함되는 경우, 이들 분자는 반드시 공유 결합될 필요는 없으나, 공유 결합될 수 있다. 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속 사슬 이외의 수단에 의해 공유 결합되어 듀플렉스 구조를 형성하는 경우, 연결

구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 또는 상이한 수의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 염기 쌍의 최대 개수는, dsRNA의 가장 짧은 가닥에서, 듀플렉스 내에 존재하는 임의의 오버행을 제한 뉴클레오티드의 개수이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행을 포함할 수 있다.

[0126] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 표적 mRNA 서열, F12 표적 mRNA 서열 또는 KNG1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 24 내지 30개 뉴클레오티드의 dsRNA이다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이스로 공지된 III형 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(문헌[Sharp *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이스는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 이어서, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]).

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

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

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

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

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



구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 안티센스 가닥에 뉴클레오티드 미스매치를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는 센스 가닥에 뉴클레오티드 미스매치를 포함한다. 일 구현예에서, 뉴클레오티드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단으로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오티드 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 뉴클레오티드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단 뉴클레오티드 내에 존재한다.

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

[0133] 본 명세서에 사용되는 용어 "절단 영역"은 절단 부위에 바로 인접한 위치의 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 발생하는 표적 상의 부위이다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 위치에, 3개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 위치에, 2개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 10 및 11에 의해 결합된 부위에 존재하며, 절단 영역은 뉴클레오티드 11, 12 및 13을 포함한다.

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

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

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

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

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

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

- [0140] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KLKB1 서열에 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KLKB1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐, SEQ ID NO: 1 및 2 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 SEQ ID NO: 1 및 2 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0141] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KLKB1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐, 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나 또는 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0142] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로, 표적 KLKB1 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오타이드와 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐, 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나 또는 표 3, 표 4, 표 19A 또는 표 19B 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0143] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 F12 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 F12 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID No: 9 또는 10의 뉴클레오타이드 서열의 동등한 영역 또는 SEQ ID No: 9 또는 10의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0144] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥 폴리뉴클레오타이드는 표적 F12 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 또는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0145] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로 표적 F12 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오타이드와 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 또는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0146] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드 및 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KNG1 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드 및/또는 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KNG1 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 SEQ ID No: 17 또는 18의 뉴클레오타이드 서열의 동등한 영역 또는 SEQ ID No: 17 또는 18의 단편과 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0147] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥 폴리뉴클레오타이드는 표적 KNG 서열과 실질적으로 상보적이며, 그의 전체 길이에 걸쳐 15 또는 16 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0148] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 차례로 표적 KNG1 서열과 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 실질적

으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 15 또는 표 16의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 또는 표 15 또는 표 16의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편 중 어느 하나와 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

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

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

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

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

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

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



또는 지연된(예를 들어, 수일, 수주, 수개월 또는 수년) 증상의 발현이 효율적인 예방으로 여겨진다.

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

[0156] 접촉 활성화 경로-관련 질환의 비제한적인 예에는 예를 들어, 혈전성향증, 유전성 혈관부종(HAE)(예를 들어, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 또는 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종), 플레처 인자 결핍으로도 알려져 있는 프레칼리크레인 결핍(유전성 또는 후천성), 악성 본태성 고혈압, 고혈압, 말기 신장 질환이 포함된다.

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

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

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

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

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

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

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

[0164] 본 명세서에 사용되는 "예방적 유효량"은 접촉 활성화 경로-관련 질환의 증상을 아직 경험하거나 그를 나타내지 않지만, 이환되기 쉬울 수 있거나 위험이 있는 대상체에게 투여되는 경우, 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하거나 개선하는데 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 의도이다. 질환의 개선은 질환의 과정을 늦추거나 이후 발생하는 질환의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 RNAi 제제, 제제의 투여 방법,

질환의 위험 정도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 존재한다면 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

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

[0166] 본 명세서에 사용되는 용어 "시료"는 대상체로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직뿐 아니라, 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직의 집합을 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 뇌척수액, 안 유체, 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 시료는 조직, 기관 또는 국소화된 영역 유래의 시료를 포함할 수 있다. 예를 들면, 시료는 특정 기관, 기관의 부분 또는 이러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 시료는 간(예컨대, 전체 간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포), 망막 또는 망막의 부분(예를 들어, 망막 색소 상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 부분(예를 들어, 심실 또는 맥락얼기), 또는 체장 또는 체장의 특정 세포 또는 부분으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 수득되는 뇌척수액을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 유래된 간 조직(또는 그의 하위성분) 또는 망막 조직(또는 그의 하위성분)을 지칭한다.

## [0167] II. 본 발명의 iRNA

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

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

[0170] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예컨대 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 개의 염기 쌍 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0171] 유사하게, 표적 서열에 상보적인 영역은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 예컨대 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지

27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0172] 일부 구현예에서, dsRNA는 약 15 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이, 또는 약 25 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일반적으로, dsRNA는 다이스 효소에 대한 기질로서 작용하기에 충분한 길이이다. 예를 들면, 약 21 내지 23개의 뉴클레오티드 길이보다 긴 dsRNA가 다이스에 대한 기질로서 작용할 수 있다는 것이 해당 분야에 잘 알려져 있다. 숙련자가 또한 인지할 바와 같이, 절단 표적 RNA 영역은 대부분 종종 더 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련된 경우, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-유도 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)에 대한 기질이 되게 하는데 충분한 길이의 mRNA 표적의 인접 서열이다.

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

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

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

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

[0177] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오티드 서열, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표

표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다.

[0178] 일 구현예에서, 센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에 제공되는 서열의 군으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나의 서열의 군으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 것에 상보적이며, 서열 중 하나는, KLKB1 유전자의 발현에서 생성되는 mRNA 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에서 센스 가닥으로서 기술되고, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 3, 표 4, 표 19A 및 표 19B 중 어느 하나에서 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오티드 상에 포함된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오티드 상에 포함된다.

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

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

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

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



KLKB1 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA, 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20 및 표 21 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래되는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접 뉴클레오타이드의 서열을 갖는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이하고, F12 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA, 표 15, 표 16, 표 19E 및 표 19F의 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래되는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접 뉴클레오타이드의 서열을 갖는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이하고, KNG1 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다.

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

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

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

[0186] 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 3개 이하의 미스매치를 포함한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치 영역이 상보성 영역의 중심에 위치하지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치가 상보성 영역의

5'- 또는 3'-말단 중 어느 하나로부터 마지막 5개의 뉴클레오티드 내에 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 23개의 뉴클레오티드 iRNA 제제에 있어서, 접촉 활성화 경로 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로, 중심 13개의 뉴클레오티드 내에 임의의 미스매치를 포함하지 않는다. 본 명세서에서 기술되는 방법 또는 해당 분야에 공지된 방법을 이용하여, 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 iRNA가 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에 효과적인지 여부를 결정할 수 있다. 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제에서, 미스매치를 가지는 iRNA의 효율에 대한 고려는, 특히, 접촉 활성화 경로 유전자 내의 특정 상보성 영역이 모집단 내에 다형성 서열 변이를 가지는 것으로 공지되어 있는 경우에 중요하다.

[0187] **III. 본 발명의 변형된 iRNA**

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

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

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

[0191] 상기의 인-함유 결합의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제3,687,808호; 제4,469,863호; 제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호;



제5,587,361호; 제5,625,050호; 제6,028,188호; 제6,124,445호; 제6,160,109호; 제6,169,170호; 제6,172,209호; 제6,239,265호; 제6,277,603호; 제6,326,199호; 제6,346,614호; 제6,444,423호; 제6,531,590호; 제6,534,639호; 제6,608,035호; 제6,683,167호; 제6,858,715호; 제6,867,294호; 제6,878,805호; 제7,015,315호; 제7,041,816호; 제7,273,933호; 제7,321,029호; 및 미국 특허 RE39464호가 포함된다.

[0192] 변형된 RNA 골격 내에 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 골격은, 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성되는 골격을 가진다. 이들에는 (뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성되는) 모르폴리노 결합을 가지는 것들; 실록산 골격; 설퍼아이드, 설퍼사이드 및 술폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설퍼 메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 설포네이트 및 설포아미드 골격; 아미드 골격; 및 기타 혼합 N, O, S 및 CH<sub>2</sub> 성분 부분을 가지는 것들이 포함된다.

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

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

[0195] 본 발명에서 특징으로 하는 일부 구현예에는 포스포로티오에이트 골격을 가지는 RNA, 및 헤테로원자 골격, 특히 상기 인용된 미국 특허 제5,489,677호의 -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, --CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-O-CH<sub>2</sub>-[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 알려짐], --CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, --CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- 및 -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-[여기서, 고유 포스포디에스테르 골격은 -O-P-O-CH<sub>2</sub>-로서 제시됨] 및 상기 인용된 미국 특허 제5,602,240호의 아미드 골격을 가지는 올리고뉴클레오시드가 포함된다. 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 RNA는 상기 인용된 미국 특허 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 가진다.

[0196] 변형된 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA는 2'-위치에서, OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 또는 치환되지 않은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 적절한 예시적 변형에는 O[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O]<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>ONH<sub>2</sub>, 및 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>ON[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>가 포함되며, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에서 하기 것들 중 하나를 포함한다: C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH<sub>3</sub>, OCN, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ONO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터칼레이터(intercalator), iRNA의 약동학적 특성의 개선을 위한 기 또는, iRNA의 약력학적 특성의 개선을 위한 기 및 유사한 특성을 가지는 기타 치환기. 일부 구현예에서, 변형에는 2'-메톡시에톡시(2'-O--CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 알려짐)(문헌[Martin et al., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504]), 즉, 알콕시-알콕시 기가 포함된다. 또 다른 예시적 변형은 본 명세서 하기의 실시예에서 기술되는 바와 같이, 또한 2'-DMAOE로도 알려진 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(또한, 해당 분야에서 2'-O-디메틸아미노에톡

시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 알려짐), 즉, 2'-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이다.

[0197] 다른 변형에는 2'-메톡시(2'-OCH<sub>3</sub>), 2'-아미노프로폭시(2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 및 2'-플루오로(2'-F)가 포함된다. 또한, iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 2'-5' 결합 dsRNA에서 또는 3' 말단 뉴클레오타이드 상의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서, 유사한 변형이 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토프라노실 당 대신에, 당 모방체, 예를 들어 사이클로부틸 모이어티를 가질 수 있다. 이중 일부가 일반적으로 본 출원에 속하는 것으로서, 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호가 포함된다. 이들 특허의 각각의 전체 내용은 본 명세서에서 참조로 포함된다.

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

[0199] 다른 변형된 핵염기뿐만 아니라, 상기 언급된 변형된 핵염기 중 일부의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로 포함되는 전술된 미국 특허 제 3,687,808호, 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 제5,750,692호; 제6,015,886호; 제6,147,200호; 제6,166,197호; 제6,222,025호; 제6,235,887호; 제6,380,368호; 제6,528,640호; 제6,639,062호; 제6,617,438호; 제7,045,610호; 제7,427,672호; 및 제7,495,088호가 포함된다.

[0200] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "바이사이클릭 당"은 두 원자의 가교에 의해 변형된 푸라노실 고리이다. "바이사이클릭 뉴클레오타이드"("BNA")는 당 고리의 2개의 탄소 원자를 연결시켜, 그로 인해, 바이사이클릭 고리계를 형성하는 가교를 포함하는 당 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 제제에는 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)이 포함될 수 있다. 잠금 핵산은, 리보스 모이어티가 2' 및 4' 탄소를 연결시키는 가외의 가교를 포함하는 변형된 리보스 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드이다. 달리 말하면, LNA는 4'-CH<sub>2</sub>-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 이러한 구조는 3'-엔도 입체구조에서, 리보스를 효과적으로 "잠근다(lock)". siRNA로의 잠금 핵산의 부가는 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고, 표적의 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Elmen, J et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447]; 문헌[Mook, OR et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843]; 문헌

[Grunweller, A et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193]). 본 발명의 폴리뉴클레오티드에서 사용하기 위한 바이사이클릭 뉴클레오시드의 예에는, 제한 없이 4' 및 2' 리보실 고리 원자 사이에 가교를 포함하는 뉴클레오시드가 포함된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 안티센스 폴리뉴클레오티드 제제에는, 4'에서 2' 가교를 포함하는 하나 이상의 바이사이클릭 뉴클레오시드가 포함된다. 이러한 4'에서 2' 가교 바이사이클릭 뉴클레오시드의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(LNA); 4'-(CH<sub>2</sub>)-S-2'; 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'(ENA); 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'(또한, "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 지칭됨) 및 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제7,399,845호 참조); 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,283호 참조); 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,425호 참조); 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2'(예컨대 미국 특허 공보 제2004/0171570호 참조); 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2', 여기서, R은 H, C1-C12 알킬, 또는 보호기임(예컨대 미국 특허 제7,427,672호 참조); 4'-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-2'(예컨대 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134] 참조); 및 4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,426호 참조)이 포함된다. 상기 문헌은 각각 본 명세서에서, 그 전체 내용이 참조로서 포함된다.

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

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

[0203] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 구속된 에틸 뉴클레오티드를 포함하도록 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "구속된 에틸 뉴클레오티드" 또는 "cEt"는 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 잠금 핵산이다. 일 구현예에서, 구속된 에틸 뉴클레오티드는, 본 명세서에서, "S-cEt"로서 지칭되는 S 입체구조이다.

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

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

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

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

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

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

- [0210] A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형된 *iRNA*
- [0211] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는, 예를 들면, 본 명세서에서, 각각의 전체 내용이 참조로서 포함되는, 2011년 11월 18일자로 출원된 미국 가출원 제61/561,710호 또는 2012년 11월 16일자로 출원된 PCT/US2012/065691호에서 개시된 바와 같이 화학적으로 변형된 제제를 포함한다.
- [0212] 본 명세서 및 가출원 제61/561,710호 또는 PCT 출원 PCT/US2012/065691호에서 나타난 바와 같이, 특히 절단 부위에서 또는 그 부근에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 내로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입시킴으로써, 뛰어난 결과를 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은, 존재한다면, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 중단시킨다. RNAi 제제는 임의로, 예를 들면 센스 가닥 상의 GalNAc 유도체 리간드와 컨주게이트될 수 있다. 생성된 RNAi 제제는 뛰어난 유전자 침묵화 활성을 나타낸다.
- [0213] 더욱 구체적으로, 놀랍게도, 이중 가닥 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 가지도록 완전히 변형된 경우, RNAi 제제의 유전자 침묵화 활성이 뛰어나게 향상되었음이 발견되었다.
- [0214] 따라서, 본 발명은, 생체내에서, 표적 유전자(즉, 접촉 활성화 경로 유전자, 즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 또는 KNG1 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각 가닥은 12 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이 범위일 수 있다. 예를 들면, 각각의 가닥은 14 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 25 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.
- [0215] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 전형적으로, 또한 본 명세서에서, "RNAi 제제"로도 지칭되는 듀플렉스 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성한다. RNAi 제제의 듀플렉스 영역은 12 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 예를 들면, 듀플렉스 영역은 14 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 및 27개의 뉴클레오타이드 길이로부터 선택된다.
- [0216] 일 구현예에서, RNAi 제제는 한쪽 또는 양쪽 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양쪽 말단에, 하나 이상의 오버행 영역 및/또는 캡핑 기를 포함할 수 있다. 오버행은 1 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 예를 들면 2 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 1 내지 2개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 오버행은, 한쪽 가닥이 다른 쪽보다 더 긴 결과이거나 또는 동일한 길이의 2개의 가닥이 엇갈려 있는 결과일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 그것은 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥은 또한, 예컨대 헤어핀을 형성하는 추가적 염기에 의해, 또는 다른 비-염기 링커에 의해, 결합될 수 있다.
- [0217] 일 구현예에서, RNAi 제제의 오버행 영역의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 이에 제한되는 것은 아니나, 변형된 2'-당, 예를 들어, 2'-F, 2'-O메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 그들의 임의의 조합을 포함하는 변형된 또는 비변형 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들면, 어느 한쪽 가닥의 어느 한 말단에 대한 오버행 서열이 TT일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 그것은 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다.
- [0218] RNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 5'- 또는 3'- 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역(들)은, 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 2개의 뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서, 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 양쪽 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존



재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

- [0219] RNAi 제제는, 그의 전체 안정성에 영향을 미치지 않고, RNAi의 간접 활성을 강화할 수 있는 단일의 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단에, 또는 대안적으로, 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치할 수 있다. RNAi는 또한, 안티센스 가닥의 5'-말단(또는, 센스 가닥의 3'-말단)에 위치하거나 또는 그 반대인 블런트 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5'-말단은 블런트이다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 안티센스 가닥의 5'-말단의 비대칭 블런트 말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행은 RISC 과정으로의 가이드 가닥 로딩을 돕는다.
- [0220] 일 구현예에서, RNAi 제제는 19개 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머(bluntmer)이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.
- [0221] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 20개의 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.
- [0222] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.
- [0223] 일 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, RNAi 제제의 한쪽 말단은 블런트인 반면, 다른 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.
- [0224] 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 3개의 말단 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 가진다. 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, 각각의 잔기는, 예를 들어, 교대 모티프에서, 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드(바람직하게는 GaINAc<sub>3</sub>)를 추가로 포함한다.
- [0225] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 25 내지 30개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)에서 시작하여, 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하고; 안티센스 가닥은 36 내지 66개 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 3' 말단 뉴클레오타이드에서 시작하여, 센스 가닥의 위치 1 내지 23과 쌍을 이루는 위치에서 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하여, 듀플렉스를 형성하며; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않고, 이에 의해, 1 내지 6개의 뉴클레오타이드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 10 내지 30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하여, 이에 의해, 10 내지 30개 뉴클레오타이드의 단일 가닥 5' 오버행을 형성하고; 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우, 적어도 센스 가닥 5' 말단 및 3' 말단 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이루어, 이에 의해, 센스 및 안티센스 가닥 간에 실질적으로 듀플렉스인 영역을 형성하며; 안티센스 가닥은, 이중 가닥 핵산이 포유동물 세포 내로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 적어도 19개의 리보뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 길이를 따라 표적 RNA에 충분히 상보적이고; 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프 중 적어도 하나는 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 부근에 3개의



연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

- [0226] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서, RNAi 제제는 적어도 25개, 최대 29개의 뉴클레오타이드 길이를 가지는 제1 가닥, 및 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 가지는 최대 30개 뉴클레오타이드 길이를 가지는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 블런트 말단을 형성하며, 제2 가닥은 그의 3' 말단에서 제1 가닥보다 1 내지 4개의 뉴클레오타이드가 더 길고, 듀플렉스 영역은 적어도 25개 뉴클레오타이드 길이의 영역이며, 제2 가닥은, RNAi 제제가 포유동물 세포 내로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 적어도 19개의 뉴클레오타이드의 제2 가닥 길이를 따라, 표적 mRNA에 충분히 상보적이고, RNAi 제제의 다이스 절단은 우선적으로, 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 야기하여, 이에 의해, 포유동물에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드를 추가로 포함한다.
- [0227] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며, 모티프 중 하나는 센스 가닥 내의 절단 부위에 존재한다.
- [0228] 일 구현예에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 또한, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 하나는 안티센스 가닥 내의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다.
- [0229] 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 RNAi 제제에 있어서, 안티센스 가닥의 절단 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 위치 10, 11, 12; 위치 11, 12, 13; 위치 12, 13, 14; 또는 위치 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하여 계수하거나, 또는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하여 계수한다. 안티센스 가닥 내의 절단 부위는 또한, 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변할 수 있다.
- [0230] RNAi 제제의 센스 가닥은, 가닥의 절단 부위에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 또는 그의 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 하나의 모티프와, 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 중첩을 갖도록, 즉, 센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 안티센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나와 염기 쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 대안적으로, 적어도 2개의 뉴클레오타이드가 중첩될 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오타이드 모두 중첩될 수 있다.
- [0231] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과 모티프를 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있으며, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "윙 변형"은, 동일한 가닥의 절단 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 또 다른 부분에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 적어도 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우, 모티프의 화학적 성질은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우, 화학적 성질은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 2개 이상의 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 각각의 윙 변형은 절단 부위에 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 한쪽 말단에 또는 선도 모티프의 어느 하나의 측에 존재할 수 있다.
- [0232] 센스 가닥과 마찬가지로, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬로 하나 이상의 윙 변형을 포함할 수 있다.
- [0233] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 처음의 1 또는 2개의 말단 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.
- [0234] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 듀플렉스 영역 내에 쌍을 이루는 처음의 1개 또는 2개의 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

- [0235] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 쌍 변형을 포함하는 경우, 쌍 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 존재할 수 있으며, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가진다.
- [0236] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 쌍 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가지거나; 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 다른 쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드 중첩을 가지거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 선도 모티프의 각 측에 존재하고, 듀플렉스 영역에서 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가지도록 정렬될 수 있다.
- [0237] 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드가 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는, 비결합 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 모두 및/또는 하나 이상의 결합 포스페이트 산소의 변경; 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-하이드록실의 변경; 포스페이트 모이어티의 "테포스포" 링커로의 대규모 대체; 천연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일하거나 또는 상이한 변형에 의해, 변형될 수 있다.
- [0238] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 핵산 내의 반복적 위치에서, 다수의 변형, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-결합 O의 변형이 발생한다. 일부 경우, 변형은 핵산의 모든 대상 위치에서 발생할 것이나, 많은 경우, 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 3' 또는 5' 말단 위치에서만 변형이 발생할 수 있고, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오타이드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비결합 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형이 한쪽 또는 양쪽 말단에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.
- [0239] 예를 들어, 안정성을 향상시키기 위해, 단일 가닥 오버행, 예컨대 5' 또는 3' 오버행, 또는 양쪽 모두에서, 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 대응물을 포함하거나 또는 오버행에서, 특정 염기를 포함하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3' 또는 5' 오버행 내의 모든 염기 또는 그 일부가, 예를 들어, 본 명세서에서 기술되는 변형에 의해 변형될 수 있다. 변형에는, 예를 들어, 해당 분야에 공지된 변형으로의 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 핵염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 이용, 및 포스페이트 기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형이 포함될 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성이지 않아도 된다.
- [0240] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로, LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-하이드록실 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 1개 초과와 변형을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.
- [0241] 적어도 2개의 상이한 변형이 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 그들 2개의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 기타 변형일 수 있다.
- [0242] 일 구현예에서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 교대 패턴(alternating pattern)의 변형을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "교대 모티프"는 하나 이상의 변형을 가지는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에서 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAB...", "AAABBBAAABBB..." 또는 "ABCABCABCABC..." 동일 수 있다.
- [0243] 교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 뉴클레오타이드 상의 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 뉴클레오타이드 2개마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프, 예컨대 "ABABAB...", "ACACAC...", "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등 내의 몇몇의 가능한 변형으로부터 선택될 수 있다.

- [0244] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는, 안티센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴에 비하여 이동된 센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴을 포함한다. 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대의 경우도 그러하다. 예를 들어, dsRNA 듀플렉스에서, 센스 가닥이 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BBAABBAA"로 시작하여, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재하게 할 수 있다.
- [0245] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 처음의 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 비해 이동된 처음의 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴, 즉, 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이루는 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드 및 그 반대의 경우를 포함한다. 센스 가닥의 위치 1은 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 위치 1은 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.
- [0246] 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입시키면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴이 중단된다. 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함에 의한, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 중단은 놀랍게도, 표적 유전자에 대한 유전자 침묵화 활성을 향상시킨다.
- [0247] 일 구현예에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프가 임의의 가닥에 도입되는 경우, 모티프 다음의 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "...N<sub>a</sub>YYN<sub>b</sub>..."이며, 여기서, "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, "N<sub>a</sub>" 및 "N<sub>b</sub>"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 다음의 뉴클레오타이드에 대한 변형을 나타내며, N<sub>a</sub> 및 N<sub>b</sub>는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 대안적으로, Y의 변형이 존재하는 경우, N<sub>a</sub> 및/또는 N<sub>b</sub>는 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있다.
- [0248] RNAi 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 가닥의 임의의 위치에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 임의의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 상의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있거나; 각각의 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 교대 패턴에서 발생할 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오타이드간 결합 변형 둘 모두를 포함할 수 있다. 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴에 비해 이동될 수 있다. 일 구현예에서, 이중-가닥 RNAi 제제는 6 내지 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합, 및 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함하며, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단 중 어느 한쪽에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다.
- [0249] 일 구현예에서, RNAi는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 가지는 2개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 말단 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하도록 이루어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 결합될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 이들 3개의 말단 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 존재할 수 있다.

- [0250] 일 구현예에서, 2개 뉴클레오타이드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하며, 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재하고, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 선택적으로, RNAi 제제는 센스 가닥의 5'-말단과 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 가질 수 있다.
- [0251] 일 구현예에서, RNAi 제제는 듀플렉스 내에 표적과의 미스매치(들), 또는 그의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에 발생할 수 있다. 염기 쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 그의 특성을 기반으로 하여 평가될 수 있다(예를 들어, 특정 쌍 형성의 회합 또는 해리의 자유 에너지를 기반으로 하여, 그와 매우 근사하거나 또는 유사한 분석이 또한 이용될 수 있으나, 가장 간단한 접근 방식은 개별 쌍 기준에서, 쌍을 시험하는 것임). 해리의 촉진이라는 관점에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비정규(non-canonical) 쌍형성 또는, 정규 쌍형성 이외의 것(본 명세서의 다른 부분에서 기술된 바와 같음)이 정규(A:T, A:U, G:C) 쌍형성보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성이 정규 쌍형성보다 바람직하다.
- [0252] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로, A:U, G:U, I:C, 및 미스매치 쌍, 예를 들어, 비정규 쌍형성 또는 정규 쌍형성 이외의 것 또는, 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성의 군으로부터 선택되는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기 쌍 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0253] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 위치 1의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 1, 2 또는 3개의 염기 쌍 중 적어도 하나는 AU 염기 쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 염기 쌍은 AU 염기 쌍이다.
- [0254] 또 다른 구현예에서, 센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시-티민(dT)이다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시-티민(dT)이다. 일 구현예에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 데옥시-티민 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2개의 dT 뉴클레오타이드의 짧은 서열이 존재한다.
- [0255] 일 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 I로 표시될 수 있다:
- [0256] [화학식 I]
- [0257]  $5' n_p-N_a-(X X X)_i-N_b-Y Y Y-N_b-(Z Z Z)_j-N_a-n_q 3'$
- [0258] 상기 식에서,
- [0259] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0260] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0261]  $N_a$ 는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하며;
- [0262]  $N_b$ 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0263]  $n_p$  및  $n_q$ 는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0264] 여기서,  $N_b$  및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며;
- [0265] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0266] 일 구현예에서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0267] 일 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있으며(예를 들어, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에 존재할 수 있음), 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드에서 시작하여 계수하거나; 또는 선택적으로, 5'-



말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여 계수한다.

- [0268] 일 구현예에서,  $i$ 는 1이고,  $j$ 는 0이거나, 또는  $i$ 는 0이고,  $j$ 는 1이거나, 또는  $i$  및  $j$ 는 둘 모두 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0269] [화학식 Ib]
- [0270]  $5' \text{ n}_p\text{-N}_a\text{-YYY-N}_b\text{-ZZZ-N}_a\text{-n}_q \text{ 3' (Ib) ;}$
- [0271] [화학식 Ic]
- [0272]  $5' \text{ n}_p\text{-N}_a\text{-XXX-N}_b\text{-YYY-N}_a\text{-n}_q \text{ 3' (Ic) ;}$  또는
- [0273] [화학식 Id]
- [0274]  $5' \text{ n}_p\text{-N}_a\text{-XXX-N}_b\text{-YYY-N}_b\text{-ZZZ-N}_a\text{-n}_q \text{ 3' .}$
- [0275] 센스 가닥이 화학식 Ib로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0276] 센스 가닥이 화학식 Ic로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0277] 센스 가닥이 화학식 Id로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는,  $N_b$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0278] 각각의 X, Y 및 Z는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0279] 다른 구현예에서,  $i$ 는 0이고,  $j$ 는 0이고, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0280] [화학식 Ia]
- [0281]  $5' \text{ n}_p\text{-N}_a\text{-YYY- N}_a\text{-n}_q \text{ 3' .}$
- [0282] 센스 가닥이 화학식 Ia로 표시되는 경우,  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0283] 일 구현예에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 II로 표시될 수 있다:
- [0284] [화학식 II]
- [0285]  $5' \text{ n}_q\text{'-N}_a\text{'-(Z'Z'Z')}_k\text{-N}_b\text{'-Y'Y'Y'-N}_b\text{'-(X'X'X')}_l\text{-N'}_a\text{-n}_p \text{ 3'}$
- [0286] 상기 식에서:
- [0287]  $k$  및  $l$ 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0288]  $p'$  및  $q'$ 은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0289]  $N_a'$ 은 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;
- [0290]  $N_b'$ 은 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;



- [0291]  $n_p$  및  $n_q$ 은 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;
- [0292] 여기서,  $N_b$  및  $Y$ 은 동일한 변형을 가지지 않으며;
- [0293]  $X'X'X'$ ,  $Y'Y'Y'$  및  $Z'Z'Z'$ 은 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0294] 일 구현예에서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 은 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0295]  $Y'Y'Y'$  모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그의 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우,  $Y'Y'Y'$  모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나; 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수한다. 바람직하게는,  $Y'Y'Y'$  모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.
- [0296] 일 구현예에서,  $Y'Y'Y'$  모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드이다.
- [0297] 일 구현예에서,  $k$ 는 1이고,  $l$ 는 0이거나, 또는  $k$ 는 0이고,  $l$ 는 1이거나, 또는  $k$  및  $l$ 은 둘 모두 1이다.
- [0298] 따라서, 안티센스 가닥은 하기의 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0299] [화학식 IIb]
- [0300]  $5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3'$ ;
- [0301] [화학식 IIc]
- [0302]  $5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3'$ ; 또는
- [0303] [화학식 IID]
- [0304]  $5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p' 3'$ .
- [0305] 안티센스 가닥이 화학식 IIb로 표시되는 경우,  $N_b$ '는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.  $N_a$ '은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0306] 안티센스 가닥이 화학식 IIc로 표시되는 경우,  $N_b$ '은 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.  $N_a$ '은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0307] 안티센스 가닥이 화학식 IID로 표시되는 경우,  $N_b$ '은 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.  $N_a$ '은 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는,  $N_b$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0308] 다른 구현예에서,  $k$ 는 0이고,  $l$ 는 0이고, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0309] [화학식 Ia]
- [0310]  $5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 3'$ .
- [0311] 안티센스 가닥이 화학식 IIa로 표시되는 경우,  $N_a$ '은 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0312] 각각의  $X'$ ,  $Y'$  및  $Z'$ 는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

- [0313] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오티드는 독립적으로 LNA, CRN, UNA, cET, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'은 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.
- [0314] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은, 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오티드인 경우, 가닥의 위치 9, 10 및 11에 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 링 변형으로서 추가로 포함할 수 있으며; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0315] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여 계수하며; Y'은 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 링 변형으로서 추가로 포함할 수 있으며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0316] 상기 화학식 Ia, Ib, Ic 및 Id 중 어느 하나로 표시되는 센스 가닥은, 각각 화학식 IIa, IIb, IIc 및 IId 중 어느 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.
- [0317] 따라서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 RNAi 제제는, 각각의 가닥이 14 내지 30개의 뉴클레오티드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, RNAi 듀플렉스는 화학식 III으로 표시된다:
- [0318] [화학식 III]
- [0319] 센스:  $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$
- [0320] 안티센스:  $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$
- [0321] 상기 식에서:
- [0322] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0323] p, p', q, 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0324] N<sub>a</sub> 및 N<sub>a</sub>'은 각각 독립적으로, 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;
- [0325] N<sub>b</sub> 및 N<sub>b</sub>'은 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;
- [0326] n<sub>p</sub>', n<sub>p</sub>, n<sub>q</sub>', 및 n<sub>q</sub>는 각각 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0327] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0328] 일 구현예에서, i는 0이고, j는 0이거나; 또는 i는 1이고, j는 0이거나; 또는 i는 0이고, j는 1이거나; 또는 i 및 j는 둘 모두 0이거나; 또는 i 및 j는 둘 모두 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고, l은 0이거나; 또는 k 및 l은 둘 모두 0이거나; 또는 k 및 l은 둘 모두 1이다.
- [0329] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기 화학식을 포함한다:
- [0330] [화학식 IIIa]
- [0331]  $5' n_p - N_a - Y Y Y - N_a - n_q 3'$   
 $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$

- [0332] [화학식 IIIb]
- $$5' n_p - N_a - Y Y Y - N_b - Z Z Z - N_a - n_q 3'$$
- $$3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_b' - Z'Z'Z' - N_a' n_q' 5'$$
- [0333]
- [0334] [화학식 IIIc]
- $$5' n_p - N_a - X X X - N_b - Y Y Y - N_a - n_q 3'$$
- $$3' n_p' - N_a' - X'X'X' - N_b' - Y'Y'Y' - N_a' n_q' 5'$$
- [0335]
- [0336] [화학식 IIId]
- $$5' n_p - N_a - X X X - N_b - Y Y Y - N_b - Z Z Z - N_a - n_q 3'$$
- $$3' n_p' - N_a' - X'X'X' - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - Z'Z'Z' - N_a' n_q' 5'$$
- [0337]
- [0338] RNAi 제제가 화학식 IIIa로 표시되는 경우,  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0339] RNAi 제제가 화학식 IIIb로 표시되는 경우,  $N_b$ 는 각각 독립적으로 1 내지 10개, 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0340] RNAi 제제가 화학식 IIIc로 표시되는 경우,  $N_b$ ,  $N_b'$ 은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0341] RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우,  $N_b$ ,  $N_b'$ 은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ ,  $N_a'$ 은 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.  $N_a$ ,  $N_a'$ ,  $N_b$  및  $N_b'$ 은 각각 독립적으로, 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0342] 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId에서 X, Y 및 Z는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0343] RNAi 제제가 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 표시되는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Y 뉴클레오타이드 모두가 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0344] RNAi 제제가 화학식 IIIb 또는 IIId로 표시되는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 2개가 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Z 뉴클레오타이드 모두가 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0345] RNAi 제제가 화학식 IIIc 또는 IIId로 표시되는 경우, X 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오타이드 중 적어도 2개가 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 X 뉴클레오타이드 모두가 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0346] 일 구현예에서, Y 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고/거나, Z 뉴클레오타이드 상의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고/거나, X 뉴클레오타이드 상의 변형은 X' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하다.
- [0347] 일 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우,  $N_a$  변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고,  $n_p'$ 은 0 초과이며, 적어도 하나의  $n_p'$ 은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 결합된다. 또

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

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

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

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

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

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

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

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

다. 따라서, 사이클릭 담체는 종종 작용기, 예를 들어 아미노기를 포함하거나, 또는 일반적으로, 또 다른 화학적 엔티티, 예를 들어 리간드의 구성 고리로의 혼입 또는 테더링에 적절한 결합을 제공할 것이다.

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

[0356] 구체적인 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 제제는 표 3, 표 4, 표 9, 표 10, 표 15, 표 16, 표 19A, 표 19B, 표 19C, 표 19D, 표 19E, 표 19F, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 제제의 군으로부터 선택되는 제제이다. 일 구현예에서, 제제는 표 9, 표 10, 표 19C, 표 19D, 표 20, 표 21, 표 23, 표 24, 표 26 및 표 27 중 어느 하나에 열거된 제제 중 어느 하나이다. 이들 제제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

#### [0357] IV. 리간드에 컨쥬게이트된 iRNA

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

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

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

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



레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

[0362] 리간드의 다른 예에는 염료, 인터칼레이트제(intercalating agent)(예컨대 아크리딘), 가교제(예컨대 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예컨대 페나진, 디하이드로 페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예컨대 EDTA), 친유성 분자, 예컨대 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실 기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실 기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 컨쥬게이트(예컨대 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대 PEG-40K), MPEG, [MPEG]<sub>2</sub>, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지 마커, 효소, 합텐(예컨대 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu<sup>3+</sup> 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP가 포함된다.

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

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

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

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

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

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

[0369] 결합 모이어티를 이미 가지고 있는 뉴클레오티드-컨쥬게이트 전구물질을 이용하는 경우, 서열-특이적 결합 뉴클레오시드의 합성이 전형적으로 완료된 후, 리간드 분자가 결합 모이어티와 반응하여, 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 형성한다.

고뉴클레오티드가 형성된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 결합된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 합성에 있어서, 상업적으로 이용 가능하며 통상적으로 이용되는 표준 포스포르아미디트 및 비-표준 포스포르아미디트에 더하여, 리간드-뉴클레오시드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포르아미디트를 이용하여 자동 합성기에 의해 합성된다.

[0370] A. 지질 컨쥬게이트

[0371] 일 구현예에서, 리간드 또는 컨쥬게이트는 지질 또는 지질-기반 분자이다. 이러한 지질 또는 지질 기반 분자는 바람직하게는, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA)과 결합한다. HSA 결합 리간드는 신체의 표적 조직, 예컨대 비-신장 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 분포를 가능하게 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 비롯한 간일 수 있다. HSA와 결합할 수 있는 기타 분자가 또한 리간드로 이용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센 또는 아스피린을 이용할 수 있다. 지질 또는 지질 기반 리간드는, (a) 컨쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고/거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 수송을 증가시키고/거나, (c) 혈청 단백질, 예컨대 HSA로의 결합을 조절하는 데 사용될 수 있다.

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

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

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

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

[0376] B. 세포 투과제

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

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

[0379] 펩티드 또는 펩티드 모방체는, 예를 들어, 세포 투과 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속된 펩티드 또는 가교성 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안으로, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(membrane translocation sequence)(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 26) 을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 27))는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오티드 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 운반할 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRPPQ (SEQ ID NO: 28)) 및 드로소

필라 안테나페디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 29))로부터의 서열이 전달 펩티드로서 작용할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티드 모방체는 파지-디스플레이 라이브러리 또는 1-비드-1-화합물(one-bead-one-compound)(OBOC) 조합 라이브러리로부터 확인되는 펩티드와 같이, 무작위 DNA 서열에 의해 인코딩될 수 있다(문헌[Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991]). 세포 표적화를 위해, 혼입된 단량체 단위를 통해, dsRNA 제제로 테더링된 펩티드 또는 펩티드 모방체의 예에는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 모방체가 있다. 펩티드 모이어티는 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산 길이 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는, 안정성을 증가시키거나, 또는 입체구조적 특성을 유도하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에서 기술되는 구조적 변형 중 임의의 것이 이용될 수 있다.

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

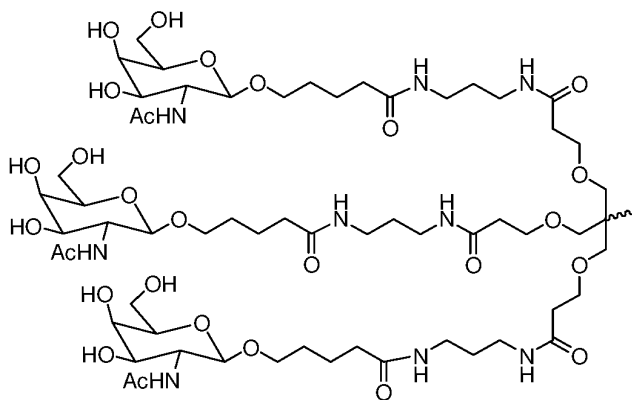
[0381] "세포 투과 펩티드"는 세포, 예컨대 박테리아 또는 진균 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유 동물 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는 예를 들어,  $\alpha$ -나선형 선형 펩티드(예컨대 LL-37 또는 세로핀 P1), 이황화 결합-함유 펩티드(예컨대  $\alpha$ -디펜신,  $\beta$ -디펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 1 또는 2개의 우세 아미노산만을 포함하는 펩티드(예컨대 PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 펩티드는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

[0382] C. 탄수화물 컨쥬게이트

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

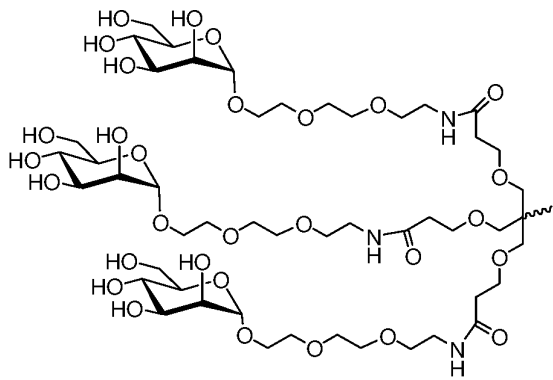
[0384] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0385] [화학적 II]

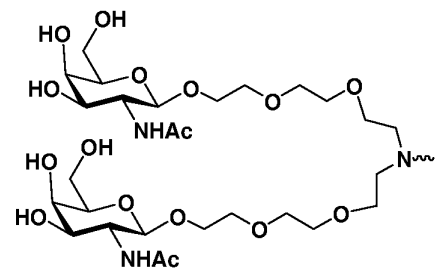


[0386] ,

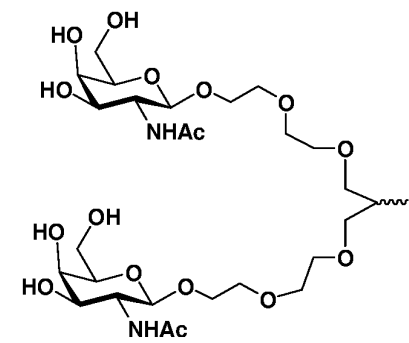
[0387] [화학적 III]



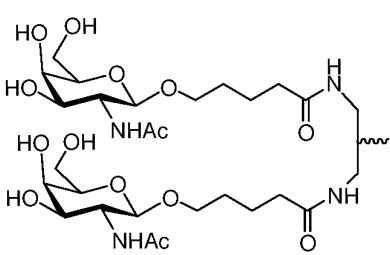
[화학식 IV]



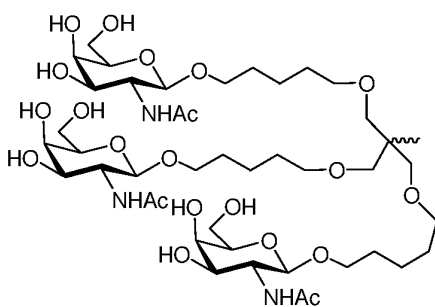
[화학식 V]



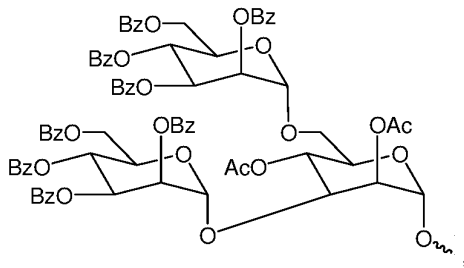
[화학식 VI]



[화학식 VII]



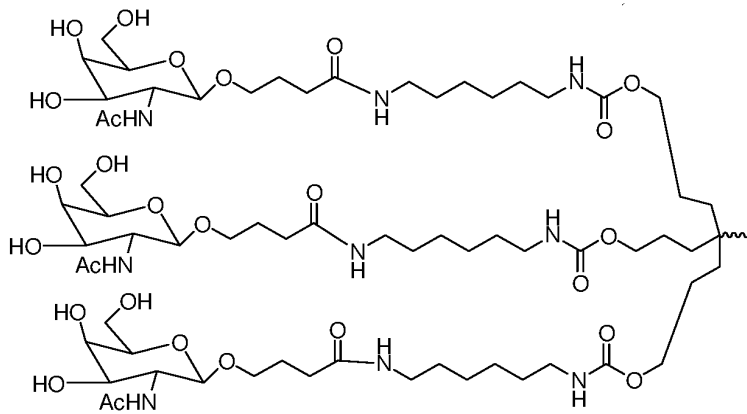
[화학식 VIII]



[0398]

[0399]

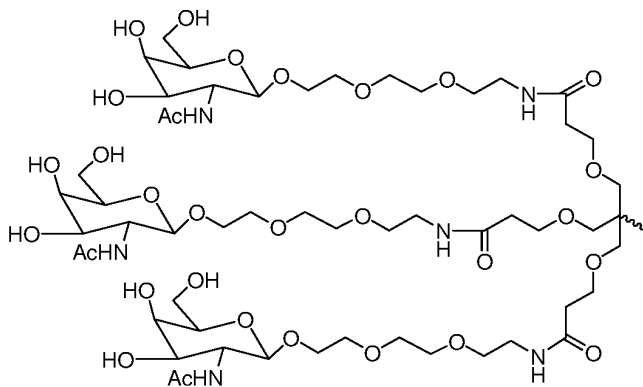
[화학식 IX]



[0400]

[0401]

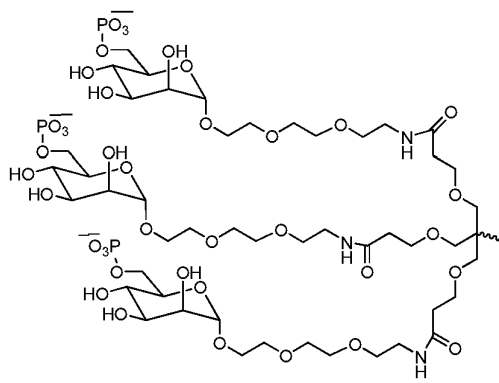
[화학식 X]



[0402]

[0403]

[화학식 XI]

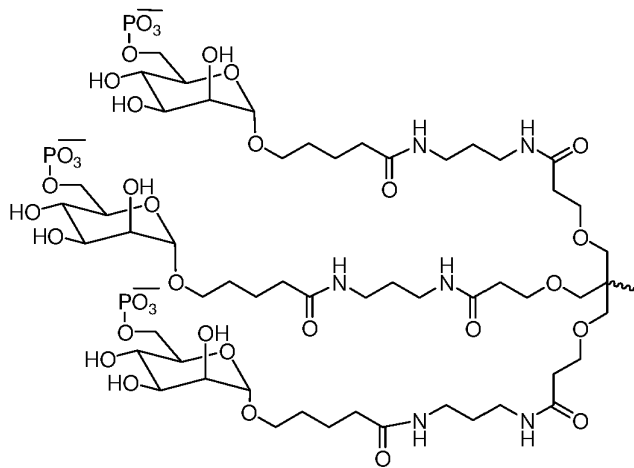


[0404]

[0405]

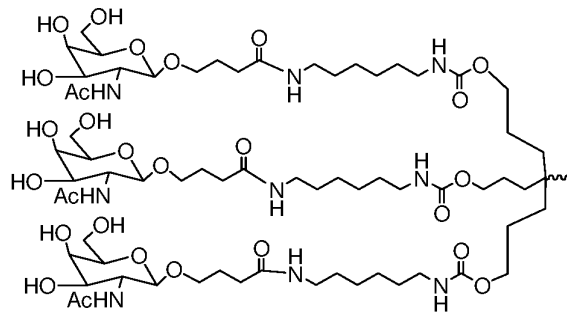
[화학식 XII]





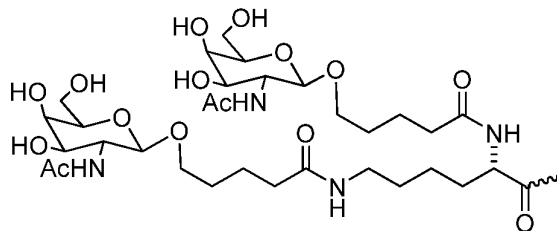
[0406]

[0407] [화학식 XIII]



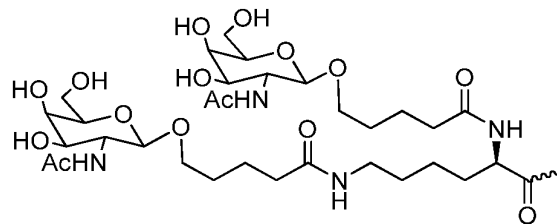
[0408]

[0409] [화학식 XIV]



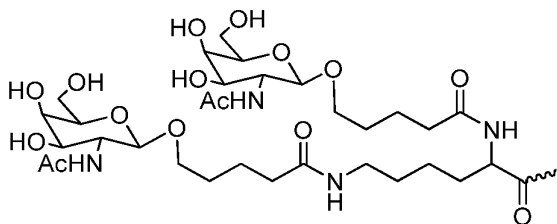
[0410]

[0411] [화학식 XV]



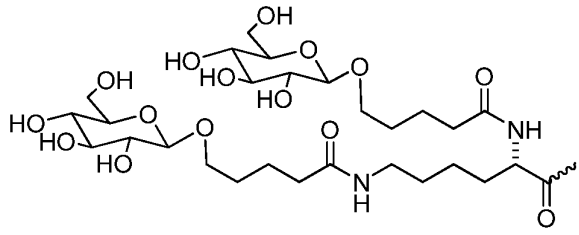
[0412]

[0413] [화학식 XVI]



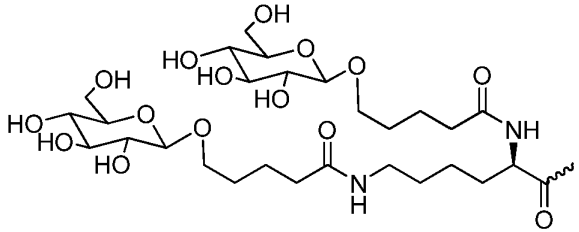
[0414]

[0415] [화학식 XVII]



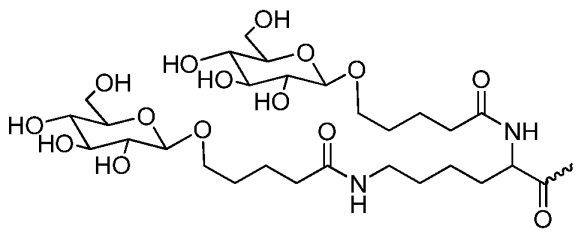
[0416]

[0417] [화학식 XVIII]



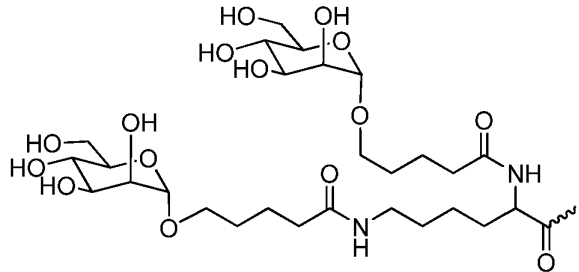
[0418]

[0419] [화학식 XIX]



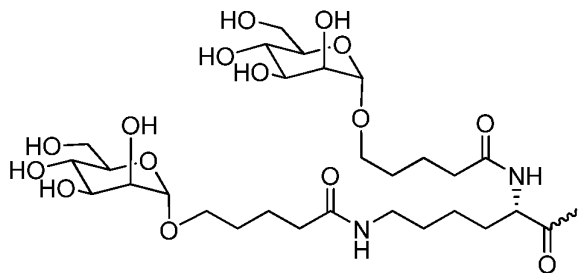
[0420]

[0421] [화학식 XX]



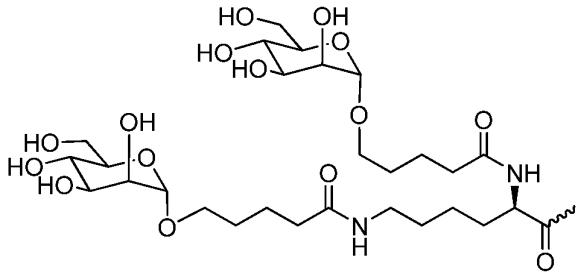
[0422]

[0423] [화학식 XXI]



[0424]

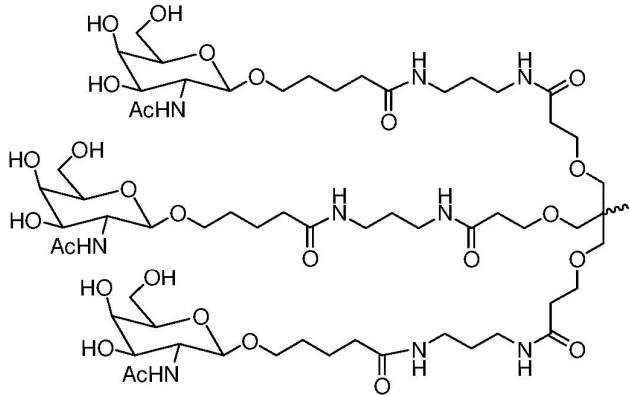
[0425] [화학식 XXII]



[0426]

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

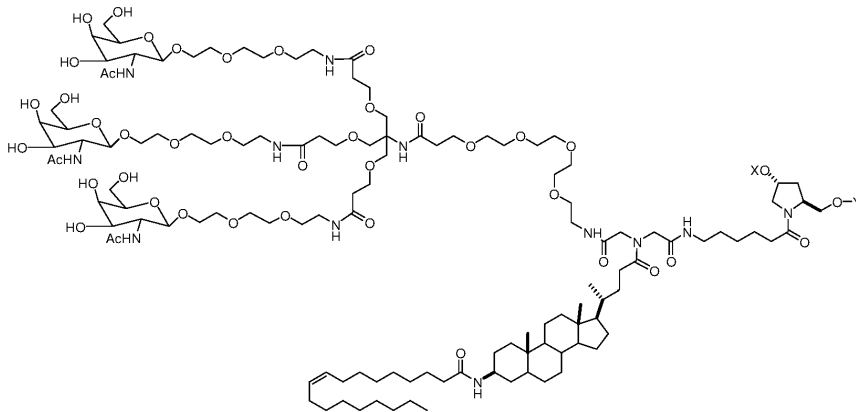
[0428] [화학식 II]



[0429]

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

[0431] [화학식 XXIII]



[0432]

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

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

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

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

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

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

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

[0439] D. 링커

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0448] *i. 산화환원 절단 가능한 연결기*

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

[0450] *ii. 포스페이트-기반의 절단 가능한 연결기*

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

[0452] *iii. 산 절단 가능한 연결기*

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



[0454] iv. 에스테르-기반의 연결기

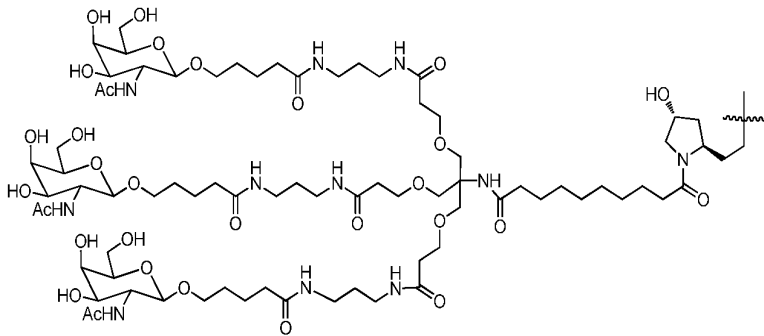
[0455] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기를 포함한다. 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기는 세포 내에서 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반의 절단 가능한 연결기의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르가 포함된다. 에스테르 절단 가능한 연결기는 일반식  $-C(O)O-$ , 또는  $-OC(O)-$ 을 가진다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 평가할 수 있다.

[0456] v. 펩티드-기반의 절단기

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

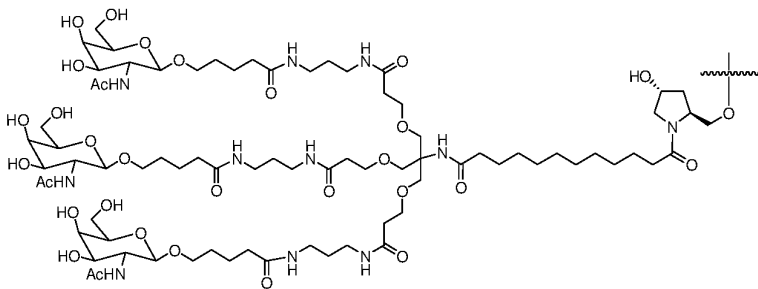
[0458] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이트된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커와 의 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비제한적 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기의 것이 포함된다:

[0459] [화학식 XXIV]



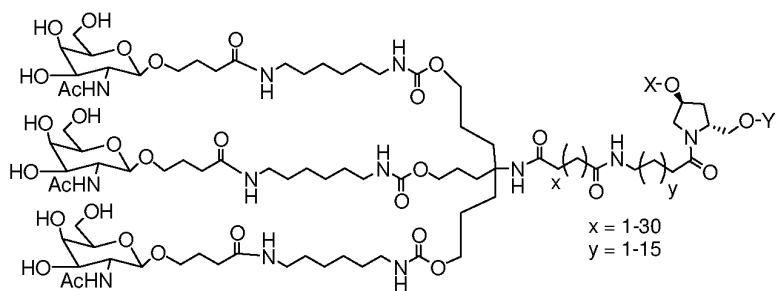
[0460]

[0461] [화학식 XXV]



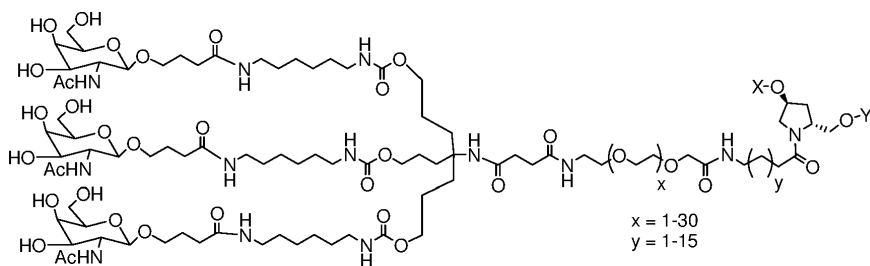
[0462]

[0463] [화학식 XXVI]



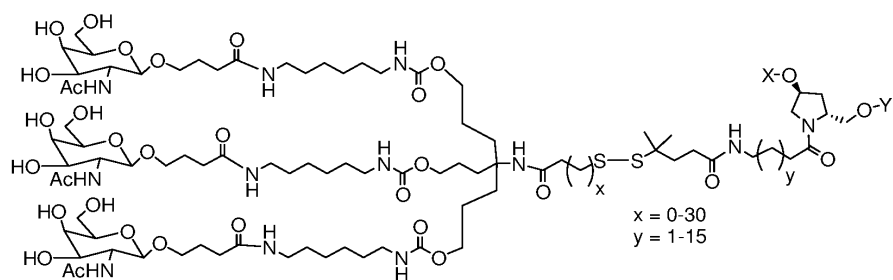
[0464]

[0465] [화학식 XXVII]



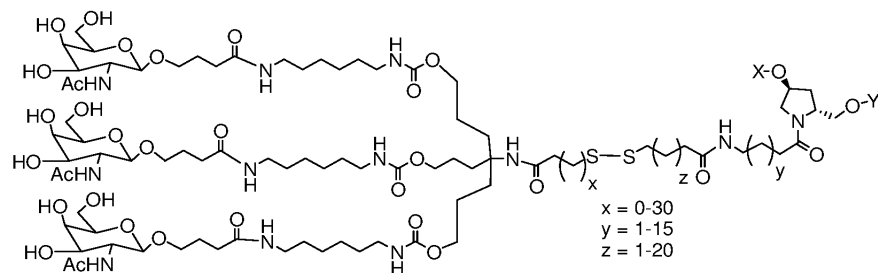
[0466]

[0467] [화·학식 XXVIII]



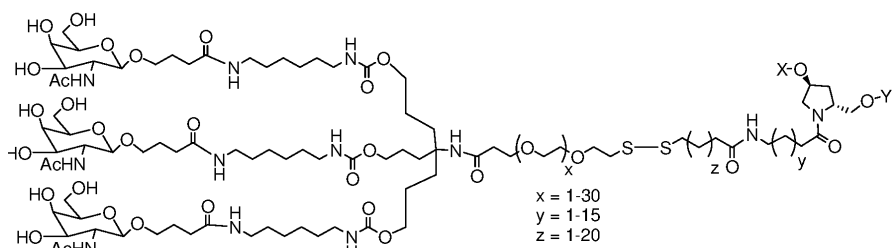
[0468]

[0469] [화학식 XXIX]



[0470]

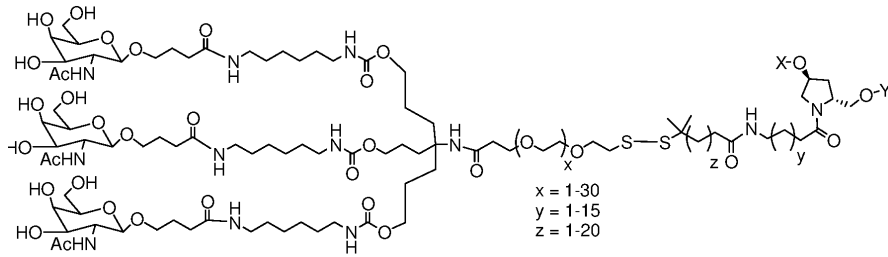
[0471] [화학식 XXX]



[0472]

, 밋

[0473] [화학식 XXXI]



[0474]

상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0476]

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

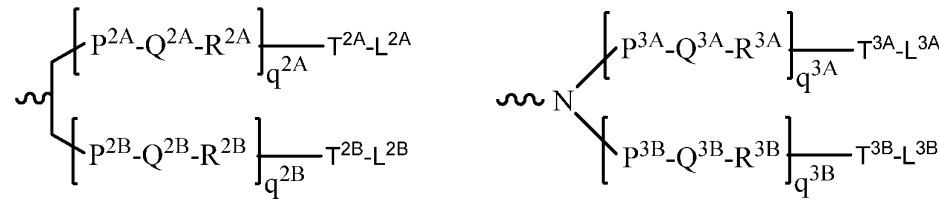
[0477]

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

[0478]

[화학식 XXXII]

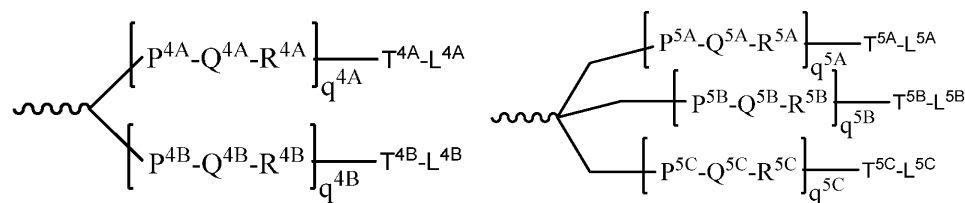
[화학식 XXXIII]



[0479]

[화학식 XXXIV]

[화학식 XXXV]



[0481]

상기 식에서:

[0483]

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

[0484]

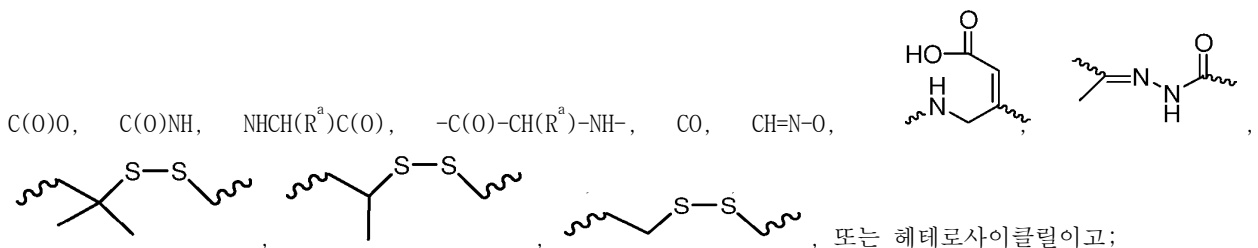
P<sup>2A</sup>, P<sup>2B</sup>, P<sup>3A</sup>, P<sup>3B</sup>, P<sup>4A</sup>, P<sup>4B</sup>, P<sup>5A</sup>, P<sup>5B</sup>, P<sup>5C</sup>, T<sup>2A</sup>, T<sup>2B</sup>, T<sup>3A</sup>, T<sup>3B</sup>, T<sup>4A</sup>, T<sup>4B</sup>, T<sup>5A</sup>, T<sup>5B</sup>, T<sup>5C</sup>는 각각의 경우 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH 또는 CH<sub>2</sub>O이며;

[0485]

Q<sup>2A</sup>, Q<sup>2B</sup>, Q<sup>3A</sup>, Q<sup>3B</sup>, Q<sup>4A</sup>, Q<sup>4B</sup>, Q<sup>5A</sup>, Q<sup>5B</sup>, Q<sup>5C</sup>는 각각의 경우 독립적으로 존재하지 않거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며;

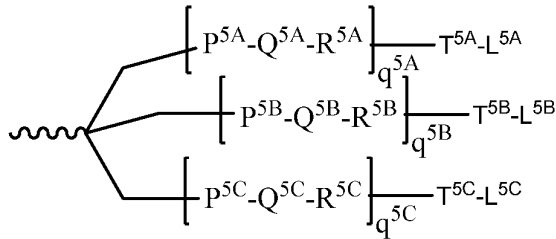
[0486]

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>3B</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>5C</sup>는 각각의 경우 각각 독립적으로 존재하지 않거나, NH, O, S, CH<sub>2</sub>,



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

[0488] [화학식 XXXV]



[0489]

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

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

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

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

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

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

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

#### [0496] V. 본 발명의 iRNA의 전달

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

[0498] 일반적으로, (시험관내 또는 생체내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법이 본 발명의 iRNA와 사용하기 위해 채용될 수 있다(예컨대 본 명세서에서 그 전체 내용이 참조로 포함되는, 문헌[Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5): 139-144] 및 W094/02595호 참조). 생체내 전달에 있어서, iRNA 분자 전달을 위해 고려되는 인자에는, 예를 들면, 전달 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 억제 및 표적 조직 내의 전달 분자의 축적이 포함된다. iRNA의 비-특이적인 효과는, 국소 투여에 의해, 예를 들면, 조직으로의 직접 주사 또는 이식 또는 제조물의 국소 투여에 의해 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 제제의 국소 농도를 최대화하고, 달리는, 제제에 의해 유해할 수 있거나, 또는 제제를 분해할 수 있는 전신 조직으로의 제제의 노출을 제한하며, 더욱 소량의 iRNA 분자의 총 투여량이 투여될 수 있도록 한다. 몇몇의 연구에 의해, iRNA가 국소 투여되는 경우, 유전자 생성물의 성공적인 녹다운(knockdown)이 나타났다. 예를 들면, 사이노몰거스 원숭이에서, 유리체내 주사(문헌[Tolentino, MJ., et al. (2004) *Retina* 24:132-138]) 및 마우스에서 망막하 주사(문헌[Reich, SJ., et al. (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216])에 의한 VEGF dsRNA의 안구내 전달에 의해, 두 경우 모두, 연령 관련 황반 변성의 실험적 모델에서 혈관신생이 억제되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스에서, dsRNA의 직접적인 종양내 주사에 의해, 종양 용적이 감소하고(문헌[Pille, J, et al. (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274]), 종양 보유 마우스의 생존이 연장될 수 있다(문헌[Kim, WJ., et al. (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350]; 문헌[Li, S., et al. (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523]). RNA 간섭에 의해, 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달(문헌[Dorn, G, et al. (2004) *Nucleic Acids* 32:e49]; 문헌[Tan, PH, et al. (2005) *Gene Ther* 12:59-66]; 문헌[Makimura, H, et al. (2002) *BMC Neurosci* 3:18]; 문헌[Shishkina, GT, et al. (2004) *Neuroscience* 129:521-528]; 문헌[Thakker, ER, et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17270-17275]; 문헌[Akaneya, Y, et al. (2005) *J Neurophysiol* 93:594-602]) 및 비강 내 투여에 의한 폐로의 국소 전달(문헌[Howard, KA, et al. (2006) *Mol Ther* 14:476-484]; 문헌[Zhang, X, et al. (2004) *J Biol Chem* 279:10677-10684]; 문헌[Bitko, V, et al. (2005) *Nat Med* 11:50-55])이 또한 성공적인 것으로 밝혀졌다. 질환 치료를 위한 iRNA의 전신 투여에 있어서, RNA는 변형되거나, 또는, 대안적으로, 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있으며; 두 가지 방법 모두, 생체내에서, 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의한 dsRNA의 신속한 분해를 억제하는 작용을 한다. RNA 또는 약제학적 담체의 변형은 또한 iRNA 조성물의 표적 조직으로의 표적화를 가능하게 할 수 있으며, 원치 않는 표적의 효과를 회피할 수 있게 한다. iRNA 분자는, 세포 흡수를 향상시키고, 분해를 억제하기 위해, 콜레스테롤과 같은 친유성 기로의 화학적 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다. 예를 들면, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 컨쥬게이트된 ApoB에 대해 유도된 iRNA를 마우스에 전신 주사하였으며, 간 및 빈 창자 둘 모두에서, apoB mRNA의 녹다운이 초래되었다(문헌[Soutschek, J., et al. (2004) *Nature* 432:173-178]). iRNA의 압타머로의 컨쥬게이션은 전립선암 마우스 모델에서, 종양 성장을 억제하고, 종양 퇴화를 매개하는 것이 밝혀졌다



(문헌[McNamara, JO., et al. (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015]). 대안적 구현예에서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포좀 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양전하의 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음전하)의 결합을 용이하게 하고, 또한, 음전하를 띠는 세포막에서의 상호작용을 향상시켜, 세포에 의한 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게 한다. 양이온성 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나, 또는 iRNA를 내포하는 소낭 또는 미셀(micelle)을 형성하도록, 유도될 수 있다(예컨대 문헌[Kim SH., et al. (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116] 참조). 소낭 또는 미셀의 형성은, 전신 투여되는 경우, iRNA의 분해를 추가로 억제한다. 양이온성 iRNA 복합체의 제조 및 투여 방법은 완전히 해당 분야의 숙련자의 능력 내이다(예컨대 본 명세서에서, 그 전체 내용이 참조로서 포함되는 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003) *J. Mol. Biol.* 327:761-766]; 문헌[Verma, UN., et al. (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300]; 문헌[Arnold, AS et al. (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205] 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비제한적인 예에는 DOTAP(상기 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003)]; 상기 문헌[Verma, UN., et al. (2003)]), 올리고펙타민, "고체 핵산 지질 입자"(문헌[Zimmermann, TS., et al. (2006) *Nature* 441:111-114]), 카르디올리핀(문헌[Chien, PY., et al. (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328]; 문헌[Pal, A., et al. (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091]), 폴리에틸렌이민(문헌[Bonnet ME., et al (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print]; 문헌[Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659]), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩티드(문헌[Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487]) 및 폴리아미도아민(문헌[Tomalia, DA., et al. (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67]; 문헌[Yoo, H., et al. (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804])이 포함된다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해, 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의 약제학적 조성물 및 투여 방법은, 본 명세서에서 그 전체 내용이 참조로 포함되는 미국 특허 제 7,427,605호에서 찾아 볼 수 있다.

[0499] A. 본 발명의 iRNA를 인코딩하는 벡터

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## [0513] VI. 본 발명의 약제학적 조성물

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

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

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

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

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

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

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



- [0521] iRNA는 간(예컨대 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적으로 하는 방식으로 전달될 수 있다.
- [0522] 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형에는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말이 포함될 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적절한 국소 제형에는, 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA가 국소 전달 제제 예를 들어 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 혼합되어 있는 것들이 포함된다. 적절한 지질 및 리포솜에는 중성(예컨대 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예컨대 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)이 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA는 리포솜 내에 캡슐화될 수 있거나, 또는 그와, 특히 양이온 리포솜과 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질과 복합체화될 수 있다. 적절한 지방산 및 에스테르에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아라키돈산, 올레산, 에이코사노산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세틸 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C<sub>1-20</sub> 알킬 에스테르(예컨대 아이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드 또는 디글리세리드; 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 본 명세서에서, 참조로서 포함되는 미국 특허 제 6,747,014호에 국소 제형에 대해, 상세히 기술되어 있다.
- [0523] A. 막 분자 조립체를 포함하는 iRNA 제형
- [0524] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 iRNA는 전달을 위해, 막 분자 조립체, 예컨대 리포솜 또는 미셀 내에 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포솜"은, 적어도 하나의 이중 층, 예컨대 하나의 이중 층 또는 복수의 이중 층 내에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포솜에는, 친유성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 가지는 단일 층상 및 다중 층상 소낭이 포함된다. 상기 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 상기 친유성 물질은, 일부 예의 경우, 그러할 수 있다 할지라도, 전형적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로의 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포솜 막이 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜 이중 층은 세포막의 이중 층과 융합된다. 리포솜과 세포의 합체가 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물이 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고, iRNA를 매개할 수 있다. 일부 경우, 리포솜은 또한, 예컨대 iRNA를 특정 세포 유형으로 유도하기 위해, 특이적으로 표적화된다.
- [0525] iRNA 제제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포솜의 지질 성분은, 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세제에 용해된다. 예를 들면, 지질 성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 컨쥬게이트일 수 있다. 상기 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제에는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜레이트 및 라우로일 사르코신이 포함된다. 그 후, iRNA 제제 제조물을, 지질 성분을 포함하는 미셀에 첨가한다. 상기 지질의 양이온 기는 iRNA 제제와 상호작용하고, iRNA 제제 주위에 축합되어, 리포솜이 형성된다. 축합 후, 세제를, 예컨대 투석에 의해 제거하여, iRNA 제제의 리포솜 제조물을 생성시킨다.
- [0526] 필요에 따라, 축합 반응 동안, 축합을 보조하는 담체 화합물이, 예컨대 조절 첨가에 의해 첨가될 수 있다. 예를 들면, 상기 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예컨대 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH를 조절하여 축합을 보조할 수 있다.
- [0527] 전달 비히클의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오타이드/양이온 지질 복합체를 혼입하는 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 비히클의 생성 방법은, 예컨대 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 WO 96/37194호에 추가로 기술되어 있다. 리포솜 형성은 또한, 문헌[Felgner, P L et al., *Proc Natl Acad Sci, USA* 8:7413-7417, 1987]; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; 문헌[Bangham, et al. *M Mol Biol* 23:238, 1965]; 문헌[Olson, et al. *Biochim Biophys Acta* 557:9, 1979]; 문헌[Szoka, et al. *Proc Natl Acad Sci* 75: 4194, 1978]; 문헌[Mayhew, et al. *Biochim Biophys Acta* 775:169, 1984]; 문헌[Kim, et al. *Biochim Biophys Acta* 728:339, 1983]; 및 문헌[Fukunaga, et al. *Endocrinol* 115:757, 1984]에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수 있다. 전달 비히클로서 사용하기에 적당한 크기의 지질 응집체의 제조를 위한 통상 사용 기술에는 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출이 포함된다(예컨대 문헌[Mayer, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986] 참조). 일정한 소형(50 nm 내지 200 nm)의 비교적 균일한 응집체를 원하는 경우, 미세유동화를 사용할 수 있다(문헌[Mayhew, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984]). 이들 방법은 iRNA 제제 제조물

은 리포솜으로 패키징하기 위해 용이하게 채택된다.

- [0528] 리포솜은 2개의 광범위한 부류에 속한다. 양이온성 리포솜은 양전하를 띠는 리포솜이며, 이것은 음전하를 띠는 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성한다. 양전하를 띠는 핵산/리포솜 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면과 결합하고, 엔도솜에 내재화된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인해, 리포솜이 파열되고, 그 내용물이 세포의 세포질로 방출된다(문헌[Wang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985]).
- [0529] pH-민감성이거나 또는 음전하를 띠는 리포솜은, 핵산과 복합체화하기 보다는 핵산을 포획한다. 핵산 및 지질은 둘 모두 비슷한 전하를 띠므로, 복합체를 형성하기보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산은 이들 리포솜의 수성 내부에 포획된다. pH-민감성 리포솜은, 배양시, 세포 단일 층으로 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현을 표적 세포에서 검출하였다(문헌[Zhou et al., *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274]).
- [0530] 하나의 주요한 유형의 리포솜 조성물로는 천연-유래 포스파티딜콜린 이외의 인지질이 포함된다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되고, 음이온성 융합성 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포솜 조성물은, 예를 들면, 대두 PC 및 난 PC와 같은 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.
- [0531] 시험관내 및 생체내에서 리포솜을 세포로 도입하는 다른 방법의 예에는 미국 특허 제5,283,185호; 미국 특허 제5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; 문헌[Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994]; 문헌[Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993]; 문헌[Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992]; 문헌[Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993]; 및 문헌[Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992]이 포함된다.
- [0532] 또한, 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약물의 전달에서의 그들의 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해, Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 사용하였다. 그 결과에 따르면, 이러한 비이온성 리포솜 시스템이 사이클로스포린 A의 피부의 다른 층으로의 침착을 촉진시키는데 효과적이라는 것을 시사한다(문헌[Hu et al. *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466]).
- [0533] 리포솜에는 또한 "입체적으로 안정한" 리포솜이 포함되며, 본 명세서에서 사용되는 상기 용어는, 하나 이상의 특수 지질을 포함하는 리포솜으로서, 리포솜에 혼입되는 경우, 이러한 특수 지질이 결합된 리포솜에 비해서, 순환 수명의 향상이 초래되는 하나 이상의 특수 지질을 포함하는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예로는, 리포솜의 소낭-형성 지질 부분의 일부가, (A) 모노시알로강글리오시드  $G_{M1}$ 과 같은 하나 이상의 당지질을 포함하거나, 또는 (B) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체에 의해, 유도체화된 것들이 있다. 입체의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 해당 분야에서, 적어도, 강글리오시드, 스펅고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하는 입체적으로 안정화된 리포솜에 있어서, 이들 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 흡수의 감소로부터 유래한다는 것으로 여겨진다(문헌[Allen et al., *FEBS Letters*, 1987, 223, 42]; 문헌[Wu et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 3765]).
- [0534] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포솜이 해당 분야에 공지되어 있다. 문헌[Papahadjopoulos et al. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)]에는, 리포솜의 혈액 반감기를 향상시키는 모노시알로강글리오시드  $G_{M1}$ , 갈락토세레브로시드 셀레이트 및 포스파티딜이노시톨의 능력이 보고되었다. 이들 관찰은 문헌[Gabizon et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)]에 의해 상세히 설명되었다. 둘 모두 Allen 등에 의한 미국 특허 제4,837,028호 및 국제 특허 출원 WO 88/04924호에는 (1) 스펅고미엘린 및 (2) 강글리오시드  $G_{M1}$  또는 갈락토세레브로시드 셀레이트 에스테르를 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 미국 특허 제5,543,152호(Webb 등)에는 스펅고미엘린을 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜은 WO 97/13499호(Lim 등)에 개시되어 있다.
- [0535] 일 구현예에서, 양이온성 리포솜이 사용된다. 양이온성 리포솜은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포솜은 비록 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도, 생체내에서 대식세포에 의해 흡수



되며, iRNA 제제를 대식세포로 전달하는 데 이용될 수 있다.

- [0536] 리포솜의 추가의 이점에는 하기의 것들이 포함된다: 천연 인지질로부터 수득된 리포솜은 생체적합성 및 생분해성이고; 리포솜에는 광범위한 물 및 지질 용해성 약물이 혼입될 수 있으며; 리포솜은 그들의 내부 구획에서 캡슐화된 iRNA 제제를 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(문헌[Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245]). 리포솜 제형의 제조에 있어서 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 부피이다.
- [0537] 핵산과 자발적으로 상호작용하여, 조직 배양 세포의 세포막의, 음전하를 띠는 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성함으로써, iRNA 제제의 전달을 초래하는 소형 리포솜의 형성에 있어서, 양전하를 띠는 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)가 사용될 수 있다(예컨대 DOTMA 및 그의 DNA와의 사용에 대한 설명을 위해, 문헌[Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987] 및 미국 특허 제4,897,355호 참조).
- [0538] DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 조합하여 DNA-복합체화 소낭을 형성하는 데 사용될 수 있다. Lipofectin<sup>TM</sup>(미국 메릴랜드주 게이트스버그 소재의 베테스다 리서치 래보러터리즈(Bethesda Research Laboratories))은, 음전하를 띠는 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하여, 복합체를 형성하는, 양전하를 띠는 DOTMA 리포솜을 포함하는 것으로서, 살아 있는 조직 배양 세포로, 고도의 양이온성 핵산을 전달하는데, 효과적인 제제이다. 충분한 양전하를 띠는 리포솜이 이용되는 경우, 생성된 복합체의 순 전하 역시 양전하이다. 이러한 방식으로 제조된 양전하를 띠는 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면에 자발적으로 부착되고, 원형질 막과 융합되고, 예를 들면 조직 배양 세포로 기능성 핵산을 효과적으로 전달한다. 또 다른 상업적으로 입수 가능한 양이온성 지질인, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 베링거만하임(Boehringer Mannheim))은, 올레오일 모이어티가 에테르 결합보다는 에스테르에 의해 결합한다는 점에서 DOTMA와 상이하다.
- [0539] 보고된 다른 양이온성 지질 화합물에는, 예를 들어, 두 가지 유형의 지질 중 하나에 컨쥬게이트되고, 5-카복시 스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(Transfectam<sup>TM</sup>, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가(Promega)) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카복시 스페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함하는 카복시 스페르민을 포함하는 다양한 모이어티에 컨쥬게이트된 것들이 포함된다(예컨대 미국 특허 제5,171,678호 참조).
- [0540] 또 다른 양이온성 지질 컨쥬게이트에는, DOPE와 조합되어 리포솜으로 제형화되는, 콜레스테롤("DC-Chol")과 지질의 유도체화가 포함된다(문헌[Gao, X. 및 Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991] 참조). DOPE로의 폴리리신의 컨쥬게이트에 의해 제조되는 리포폴리리신이 혈청의 존재하에, 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되어 있다(문헌[Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991]). 특정 세포주에서, 컨쥬게이트된 양이온성 지질을 포함하는 이들 리포솜은 DOTMA-함유 조성물보다 낮은 독성을 나타내며, 더욱 효과적인 트랜스펙션을 제공한다고 언급되고 있다. 기타 상업적으로 입수 가능한 양이온성 지질 생성물에는 DMRIE 및 DMRIE-HP(미국 캘리포니아주 라호야 소재의 비칼(Vical)) 및 리포팩타민(DOSPA)(미국 메릴랜드주 게이트스버그 소재의 라이프 테크놀로지, 인코포레이티드(Life Technology, Inc.))이 포함된다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질이 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.
- [0541] 리포솜 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포솜은 다른 제형보다 다수의 이점을 제공한다. 이러한 이점에는, 투여 약제의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용의 감소, 원하는 표적에서의 투여 약물의 축적의 증가 및 피부로 iRNA 제제를 투여하는 능력이 포함된다. 일부 구체예에서, 리포솜은 iRNA 제제를 상피 세포로 전달하고, 또한, iRNA 제제의 피부 조직, 예컨대 피부로의 투과를 향상시키기 위해, 이용된다. 예를 들면, 리포솜은 국소적으로 적용될 수 있다. 리포솜으로 제형화되는 약물의 피부로의 국소 전달이 보고되었다(예컨대 문헌[Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol 2, 405-410] 및 문헌[du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265]; 문헌[Mannino, R J and Fould-Fogerite, S, *Biotechniques* 6:682-690, 1988]; 문헌[Itani, T et al. *Gene* 56:267-276 1987]; 문헌[Nicolau, C et al. *Meth Enz* 149:157-176, 1987]; 문헌[Straubinger, R M and Papahadjopoulos, D *Meth Enz* 101:512-527, 1983]; 문헌[Wang, C Y and Huang, L, *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7851-7855, 1987] 참조).
- [0542] 또한, 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약물의 전달에서의 그들의 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 노바숨(Novasome) I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바숨 II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-

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

- [0543] iRNA를 포함하는 리포솜은 고도로 변형 가능하게 제조될 수 있다. 이러한 변형 가능성은, 리포솜이 상기 리포솜의 평균 반경보다 더 작은 기공을 통해, 투과될 수 있도록 한다. 예를 들면, 트랜스퍼솜(transfersome)은 일종의 변형 가능한 리포솜이다. 트랜스퍼솜은, 표면 엣지 활성화제(surface edge activator), 일반적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. iRNA 제제를 포함하는 트랜스퍼솜은, 예를 들면, iRNA 제제를 피부의 각질 세포로 전달하기 위해, 감염에 의해 피하로 전달될 수 있다. 무손상 포유 동물의 피부를 통과하기 위해, 지질 소낭은, 적절한 경피 구배의 영향하에, 각각이 50 nm 미만의 직경을 가지는 일련의 미세 기공들을 통해, 통과되어야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해, 이들 트랜스퍼솜은 자가-최적화(예컨대 피부 기공의 형상으로의 적응), 자가-복구할 수 있으며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달할 수 있고, 종종 자가-부하할 수 있다.
- [0544] 본 발명에 적용 가능한 기타 제형이 예를 들어, 2008년 1월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/018,616호; 2008년 1월 2일자로 출원된 제61/018,611호; 2008년 3월 26일자로 출원된 제61/039,748호; 2008년 4월 22일자로 출원된 제61/047,087호 및 2008년 5월 8일자로 출원된 제61/051,528호에 기술되어 있다. 또한, 2007년 10월 3일자로 출원된 PCT 출원 제PCT/US2007/080331호에는 본 발명에 적용 가능한 제형이 기술되어 있다.
- [0545] 트랜스퍼솜은 또 다른 유형의 리포솜이며, 고도로 변형 가능한 지질 응집체이고, 약제 전달 비히클로서, 매력적인 후보이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형 가능 하여, 소적보다 더 작은 기공을 통해, 용이하게 투과할 수 있는 지질 소적으로 기술할 수 있다. 트랜스퍼솜은, 이들이 사용되는 환경에 맞게 조정될 수 있으며, 예컨대 그들은 자가-최적화하고(피부 내의 기공의 형상으로 적응됨), 자가-복구하며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달하고, 종종 자가-부하한다. 트랜스퍼솜 제조에서, 표면 엣지-활성화제, 일반적으로는 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 피부에 혈청 알부민을 전달하는데 이용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 포함하는 용액의 피하 주입만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- [0546] 계면활성제는, 에멀전(마이크로에멀전 포함) 및 리포솜과 같은 제형에서, 광범위한 용도가 있다. 상이한 다수 유형의 천연 및 합성 계면활성제 양자의 특성을 분류하여, 서열화하기 위한 가장 통상적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 사용하는 것이다. 친수성 기("헤드(head)"로도 알려짐)의 성질은, 제형에 사용되는 상이한 계면활성제의 범주화를 위해, 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, IN "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).
- [0547] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이것은 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약제학적 생성물 및 화장품에서 광범위한 용도가 있으며, 광범위한 pH 값에 걸쳐 사용할 수 있다. 일반적으로, 그들의 HLB 값은 그들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제에는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 및 에톡실화 에스테르와 같은 비이온성 에스테르가 포함된다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화 알코올 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르가 또한 이러한 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 부류 중 가장 일반적인 구성원이다.
- [0548] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 음전하를 띤다면, 상기 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제에는 카복실레이트, 예를 들어 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 황산의 에스테르, 예를 들어 알킬 설페이트 및 에톡실화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트가 포함된다. 음이온성 계면활성제 부류 중 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.
- [0549] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 양전하를 보유한다면, 상기 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제에는 4차 암모늄 염 및 에톡실화 아민이 포함된다. 4차 암모늄 염은 이 부류 중 가장 많이 이용되는 구성원이다.
- [0550] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하 중 어느 하나를 보유하는 능력을 가지는 경우, 상기 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제에는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 인지질이 포함된다.
- [0551] 약제품, 제형 및 에멀전에서 계면활성제의 사용이 검토되었다(문헌[Rieger, in "Pharmaceutical Dosage

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

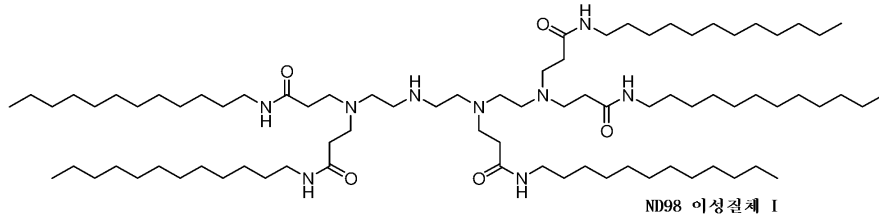
- [0552] 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 또한 미셀 제형으로 제공될 수 있다. 본 명세서에서 "미셀"은, 분자의 모든 소수성 부분이 내부로 향하여, 친수성 부분이 주위의 수성 상과 접촉되는 구형 구조로, 양친매성 분자가 배열되는 특정 유형의 분자 조립체로서 정의된다. 상기 환경이 소수성인 경우, 반대 배열로 존재한다.
- [0553] 경피막을 통한 전달에 적합한 혼합 미셀 제형은, siRNA 조성물, 알칼리 금속 C<sub>8</sub> 내지 C<sub>22</sub> 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조할 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물에는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레레이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 멘톨, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리로신, 트리오올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그의 유사체, 케노데옥시콜산염, 데옥시콜산염, 및 그의 혼합물이 포함된다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 그의 첨가 후, 첨가될 수 있다. 혼합 미셀은, 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위해, 실질적으로 임의의 방식이나, 격렬한 혼합 방식으로, 성분을 혼합함으로써, 형성될 것이다.
- [0554] 한 가지 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물을 제조한다. 그 후, 제1 미셀 조성물을 적어도 3개의 미셀 형성 화합물과 혼합하여, 혼합 미셀 조성물을 형성한다. 또 다른 방법에서, siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 하나 이상의 미셀 형성 화합물을 혼합한 후, 잔여 미셀 형성 화합물을 격렬히 혼합하면서 첨가하여, 미셀 조성물을 제조한다.
- [0555] 페놀 및/또는 m-크레졸을 상기 혼합 미셀 조성물에 첨가하여 상기 제형을 안정화시키고, 박테리아 성장으로부터 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀 형성 성분과 함께 첨가할 수 있다. 혼합 미셀 조성물 형성 후에, 글리세린과 같은 등장화제를 또한 첨가할 수 있다.
- [0556] 미셀 제형을 스프레이로서 전달하기 위해서, 상기 제형을 에어로졸 디스펜서(aerosol dispenser)에 넣을 수 있으며, 이 디스펜스를 추진제(propellant)로 추진한다. 가압 하에, 상기 추진제는 디스펜스 내에서 액체 형태이다. 수상 및 추진제 상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록, 성분 비를 조정한다. 2가지의 상이 존재하는 경우, 내용물의 일부를 예컨대 계량 밸브를 통해, 분배시키기 전에, 디스펜서를 셰이킹할 필요가 있다. 약제학적 제제의 분배 용량이 계량 밸브로부터 미세한 스프레이로 추진된다.
- [0557] 추진제는 수소-함유 클로로플루오로탄소, 수소-함유 플루오로탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르가 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)를 사용할 수 있다.
- [0558] 필수 성분의 특정 농도는 비교적 간단한 실험에 의해 측정할 수 있다. 구강을 통한 흡수에서, 종종, 주입을 통한 투여량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 바람직하다.
- [0559] B. 지질 입자
- [0560] 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA는 지질 제형, 예컨대 LNP, 또는 다른 핵산-지질 입자 내에 완전히 캡슐화될 수 있다.
- [0561] 본 명세서에서 사용되는 용어 "LNP"는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. LNP는 전형적으로, 입자의 응집(예컨대 PEG-지질 컨주게이트)을 억제하는 양이온성 지질, 비양이온성 지질, 및 지질을 포함한다. LNP는, 이들이 정맥 내(i.v.) 주사 후, 순환 수명의 연장을 나타내고, 원위(예컨대 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위)에 축적되는 것으로 인해, 전신 적용에 극히 유용하다. LNP는 PCT 공보 WO 00/03683호에 설명된 바와 같은 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 전형적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더욱 전형적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더욱 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로 비독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서, 뉴클레아제에 의한 분해에 대해 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대 미국 특허 제5,976,567호; 제5,981,501호; 제6,534,484호; 제6,586,410호; 제6,815,432호; 미국 공보 제2010/0324120호 및 PCT 공보 WO 96/40964에 기술되어 있다.
- [0562] 일 구현예에서, 지질 대 약물의 비(질량/질량 비)(예컨대 지질 대 dsRNA 비)는 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위 내일 것이다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

- [0563] 양이온성 지질은, 예를 들면, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레일옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDaP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPz), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 그의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 그의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 20 mol% 내지 약 50 mol% 또는 약 40 mol%를 구성할 수 있다.
- [0564] 또 다른 구현예에서, 지질-siRNA 나노입자의 제조에, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 이용할 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은, 본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 10월 23일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/107,998호에 기술되어 있다.
- [0565] 일 구현예에서, 지질-siRNA 입자는,  $63.0 \pm 20$  nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비를 가지는 40% 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 10% PEG-C-DMG(mol%)를 포함한다.
- [0566] 이온화성/비-양이온성 지질은, 이에 제한되는 것은 아니나, 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로hexan-1-카복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-O-모노메틸 PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 그의 혼합물을 비롯한 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 콜레스테롤이 포함되는 경우, 비양이온 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 5 mol% 내지 약 90 mol%, 약 10 mol%, 또는 약 58 mol%일 수 있다.
- [0567] 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트된 지질은, 예를 들면, 제한 없이, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 그의 혼합물을 비롯한 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들면, PEG-디라우릴옥시프로필(Ci<sub>2</sub>), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci<sub>4</sub>), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci<sub>6</sub>), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(Ci<sub>8</sub>)일 수 있다. 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 mol% 내지 약 20 mol% 또는 약 2 mol%일 수 있다.
- [0568] 일부 구현예에서, 상기 hexan-지질 입자는, 입자 내에 존재하는 총 지질의 예컨대 약 10 mol% 내지 약 60 mol% 또는 약 48 mol%의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.
- [0569] 일 구현예에서, 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)의 제조를 위해, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 3월 26일자 출원된 미국 특허 출원 제12/056,230호 참조), 콜레스테롤(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), 및 PEG-세라미드 C16(아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids))을 이용할 수 있다. ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml과 같은 각각의 에탄올 중 원액을 제조할 수 있다. ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16 원액을 그 후, 예컨대 42:48:10의 물 비로 조합할 수 있다. 조합 지질 용액을, 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고, 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 수성 dsRNA(예컨대 pH 5의 아세트산 나트륨 중)와 혼합할 수 있다. 혼합시, 지질-dsRNA 나노입자가 전형적으로 자발적으로 형성된다. 원하는 입자 크기 분포에 따라, 생성된 나노입자 혼합물을, 예를 들면, 리팩스 압출기(Lipex Extruder)(노던 리피즈, 인코포레이티드(Northern Lipids, Inc))와 같은 열배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여, 폴리카보네이트 막(예컨대 100 nm 컷-오프(cut-off))을



통해, 압출시킬 수 있다. 일부 경우, 압출 단계는 생략할 수 있다. 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과 (tangential flow filtration)에 의해, 에탄올 제거 및 완충액 동시 교환을 달성할 수 있다. 완충액은, 예를 들면, 약 pH 7, 예컨대 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3, 또는 약 pH 7.4의 인산염 완충 식염수(PBS)와 교환할 수 있다.

[0570] [화학식 1]



[0571]

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



[0573]

추가의 예시적 지질-dsRNA 제형이 표 1에 기술된다.

1

|         |                                                                                              |                                                                      |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|         | 이온화가능/양이온 지질                                                                                 | 양이온 지질/비-양이온 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트<br>지질:siRNA 비                     |
| SNALP-1 | 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)                                                          | DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA<br>(57.1/7.1/34.4/1.4)<br>지질:siRNA ~ 7:1 |
| 2-XTC   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA<br>57.1/7.1/34.4/1.4<br>지질:siRNA ~ 7:1       |
| LNP05   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>57.5/7.5/31.5/3.5<br>지질:siRNA ~ 6:1        |
| LNP06   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>57.5/7.5/31.5/3.5<br>지질:siRNA ~ 11:1       |
| LNP07   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>60/7.5/31/1.5,<br>지질:siRNA ~ 6:1           |
| LNP08   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>60/7.5/31/1.5,<br>지질:siRNA ~ 11:1          |
| LNP09   | 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(XTC)                                                         | XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>50/10/38.5/1.5<br>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<br>50/10/38.5/1.5<br>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<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA 10:1           |
| LNP12   | 1,1'-(2-(4-(2-(4-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노                                   | Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG<br>50/10/38.5/1.5                         |

[0574]

|       |                                        |                                                                             |
|-------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|       | 노)에틸)파페라진-1-일)에틸아칸디일)디도테관-2-올(Tech G1) | 지질:siRNA 10:1                                                               |
| LNP13 | XTC                                    | XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 33:1                  |
| LNP14 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG<br>40/15/40/5<br>지질:siRNA : 11:1                      |
| LNP15 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG<br>50/10/35/4.5/0.5<br>지질:siRNA : 11:1 |
| LNP16 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 7:1                   |
| LNP17 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 10:1                  |
| LNP18 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 12:1                  |
| LNP19 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG<br>50/10/35/5<br>지질:siRNA : 8:1                       |
| LNP20 | MC3                                    | MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 10:1                  |
| LNP21 | C12-200                                | C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 7:1               |
| LNP22 | XTC                                    | XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG<br>50/10/38.5/1.5<br>지질:siRNA : 10:1                  |

[0575]

[0576]

DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0577]

DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0578]

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

[0579]

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

[0580]

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

[0581]

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

[0582]

XTC 함유 제형은 예컨대, 본 명세서에 참조로 포함되는 2009년 1월 29일자로 출원된 미국 가출원 제61/148,366호; 2009년 3월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/156,851호; 2009년 6월 10일자로 출원된 미국 가출원 호; 2009년 7월 24일자로 출원된 미국 가출원 제61/228,373호; 2009년 9월 3일자로 출원된 미국 가출원 제 61/239,686호 및 2010년 1월 29일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2010/022614호에 기술되어 있다.

[0583]

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

[0584]

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

- [0585] C12-200 함유 제형은 본 명세서에 참조로 포함되는 2009년 5월 5일자로 출원된 미국 가출원 제61/175,770호 및 2010년 5월 5일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US10/33777호에 기술되어 있다.
- [0586] 경구 투여용 조성물 및 제형에는 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수성 배지의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제가 포함된다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 제형은, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA가 하나 이상의 투과성 향상 계면활성제 및 킬레이트화제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적절한 계면활성제에는 지방산 및/또는 그의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 그의 염이 포함된다. 적절한 담즙산/염에는 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 테하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 소듐 글리코디하이드로푸시데이트가 포함된다. 적절한 지방산에는 아라키돈산, 운데칸 산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염(예컨대 나트륨)이 포함된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 투과성 향상제의 조합물이 이용된다. 예시적인 한가지 조합물에는 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이 있다. 추가의 투과성 향상제에는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르가 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA는, 분무 건조 입자를 비롯한 과립 형태로 경구적으로 전달될 수 있거나, 또는 복합체화되어, 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합체화제에는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리아킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리아킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리아킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화 폴리이민, 폴루란, 셀룰로오스 및 전분이 포함된다. 적절한 복합체화제에는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-리신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐 피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예컨대 p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-텍스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)이 포함된다. dsRNA의 경구 제형 및 그의 제조물은, 각각이 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제6,887,906호, 미국 공보 제20030027780호 및 미국 특허 제6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.
- [0587] 비경구, (너로의) 실질 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은, 완충액, 희석제, 및 이에 제한되는 것은 아니나, 투과성 향상제, 담체 화합물 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은 기타 적절한 첨가제를 또한 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0588] 본 발명의 약제학적 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 용액, 에멀전 및 리포솜-함유 제형을 포함한다. 이들 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 기성 액체(preformed liquid), 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하는 다양한 구성성분으로부터 생성시킬 수 있다. 간 암종과 같은 간 장애의 치료시, 간을 표적으로 하는 제형이 특히 바람직하다.
- [0589] 단위 투여 형태로 간편하게 제공될 수 있는, 본 발명의 약제학적 제형은 의약품 산업 분야에 잘 공지되어 있는 종래 기술에 따라 제조할 수 있다. 이러한 기술에는, 활성 성분과 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)를 회합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 상기 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분화 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써, 제조한다.
- [0590] 본 발명의 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은 임의의 많은 가능한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 매질 중의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 비롯하여, 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 추가로 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.
- [0591] C. 추가 제형
- [0592] i. 에멀전
- [0593] 본 발명의 조성물은 에멀전으로 제조 및 제형화될 수 있다. 에멀전은, 통상적으로 직경이 0.1  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 소

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

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

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

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

- [0597] 매우 다양한 비-유화 물질이 또한 에멀전 제형에 포함되며, 에멀전의 특성에 기여한다. 이들에는 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제가 포함된다(문헌 [Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 335]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199]).
- [0598] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드에는 천연 발생 검 및 합성 중합체, 예를 들어 다당류(예를 들면, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아 검, 카라야 검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카복시메틸 셀룰로오스 및 카복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카보머, 셀룰로오스 에테르 및 카복시비닐 중합체)가 포함된다. 이들은, 물에서 분산되거나 또는 팽창되어, 분산 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고, 외부 상의 점성을 증가시킴으로써, 에멀전을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.
- [0599] 에멀전이 종종 미생물의 성장을 용이하게 지원할 수 있는 다양한 성분, 예를 들어 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질을 포함하기 때문에, 이들 제형에는 종종 보존제가 혼입한다. 에멀전 제형에 포함되는 통상적으로 사용되는 보존제에는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-하이드록시벤조산의 에스테르 및 붕산이 포함된다. 항산화제 역시, 제형의 열화 억제에 위해, 에멀전 제형에 통상적으로 첨가되는 것이다. 사용되는 항산화제는 자유 라디칼 스캐빈저, 예를 들어 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 또는 환원제, 예를 들어 아스코르브산 및 소듐 메타비설파이트 및 항산화 상승제, 예를 들어 시트르산, 타르타르산 및 레시틴일 수 있다.
- [0600] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 적용 및 그의 제조법이 문헌에서 검토되었다(예를 들어, 문헌 [Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 경구 전달을 위한 에멀전 제형은 제형의 용이성 뿐만 아니라 흡수 및 생물학적 이용능력 관점으로부터의 효능 때문에 매우 광범위하게 사용되어 왔다(예를 들면 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 미네랄 오일 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양 제조물이 o/w 에멀전으로서 통상적으로 경구 투여되는 물질들이다.
- [0601] *ii. 마이크로에멀전*
- [0602] 본 발명의 일 구현예에서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀전으로 제형화된다. 마이크로에멀전은, 단일 광학적 등방성이며, 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245] 참조). 전형적인 마이크로에멀전은, 우선 오일을 수성 계면활성제 용액에 분산시킨 후, 충분한 양의 제4 구성성분, 일반적으로, 중간 사슬 길이 알코올을 첨가하여, 투명 시스템을 형성함으로써, 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀전은 또한 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2종의 비혼성 액체의 열역학적으로 안정한 등방성의 투명한 분산액으로 기술되어 있다(문헌[Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M, Ed, 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]). 마이크로에멀전은 통상적으로, 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5 종의 구성성분의 조합을 통해, 제조된다. 마이크로에멀전이 유증수(w/o) 또는 수증유(o/w) 유형인지의 여부는 사용된 오일 및 계면활성제의 특성 및, 계면활성제 분자의 극성 헤드 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패키징에 좌우된다(문헌[Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p 271]).
- [0603] 상 다이어그램(phase diagram)을 활용한 현상학적 접근법이 광범위하게 연구되어 왔으며, 마이크로에멀전의 제형화 방법에 대한 방대한 지식을 해당 분야의 숙련자에게 제공하였다(예를 들어, 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott



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

[0604] 마이크로에멀전의 제조에 사용되는 계면활성제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 단독의 또는 공계면활성제와 조합되는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올레레이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레레이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레레이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레레이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올레레이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레레이트(DA0750)가 포함된다. 공계면활성제, 일반적으로 단쇄 알코올, 예를 들어 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올은, 계면활성제 분자들 사이에 생성된 빈 공간으로 인해, 계면활성제 필름 내로 투과하고, 그 결과, 무질서 필름이 생성됨으로써, 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 마이크로에멀전은 공계면활성제를 사용하지 않고 제조될 수 있으며, 무알코올 자가-유화 마이크로에멀전 시스템이 해당 분야에 공지되어 있다. 수성 상은 전형적으로는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 약물 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜 유도체일 수 있다. 유성 상에는, 이에 제한되는 것은 아니나, Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세리드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화 글리세리드, 포화 폴리글리콜화 C8-C10 글리세리드, 식물성유 및 실리콘 오일이 포함될 수 있다.

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

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

[0607] *iii. 마이크로입자*

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

[0609] *iv. 투과성 향상제*

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

- [0611] 투과성 향상제는 광범위한 5가지 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산 염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비 계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조). 상기에서 언급된 투과성 향상제의 각 부류는 하기에서 더 상세히 기술된다.
- [0612] 계면활성제(또는 "표면 활성제")는, 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는, 수용액과 또 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상이 초래되는 화학적 엔티티이다. 담즙산 염 및 지방산에 더하여, 이들 투과성 향상제에는, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조); 및 퍼플루오로케미컬(perfluorochemical) 에멀전, 예를 들어 FC-43(문헌 [Takahashi et al., J Pharm Pharmacol, 1988, 40, 252])이 포함된다.
- [0613] 투과성 향상제로서 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체에는, 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데카노산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레오일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자 사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 그의 C1-20 알킬 에스테르(예컨대 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 그의 모노- 및 디-글리세리드(즉, 올레이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀레이트 등)이 포함된다(예컨대 문헌[Touitou, E, et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌 [El Hariri et al., J Pharm Pharmacol, 1992, 44, 651-654] 참조).
- [0614] 담즙의 생리학적 역할에는 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진이 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, Hardman et al. Eds, McGraw-Hill, New York, 1996, pp 934-935] 참조). 다양한 천연 담즙산 염 및 이들의 합성 유도체는 투과성 향상제로서 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산 염"에는 그의 임의의 합성 유도체뿐만 아니라, 담즙의 임의의 천연 발생 구성성분이 포함된다. 적절한 담즙산 염에는, 예를 들면, 콜산(또는, 그의 약제학적으로 허용 가능한 나트륨 염, 소듐 콜레이트), 데하이드로콜산(소듐 디하이드로콜레이트), 데옥시콜산(소듐 데옥시콜레이트), 글루콜산(소듐 글루콜레이트), 글리콜산(소듐 글리콜레이트), 글리코데옥시콜산(소듐 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(소듐 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(소듐 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜산(소듐 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시테이트(STDHF), 소듐 글리코디하이드로푸시테이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)가 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed, Gennaro, ed, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1990, pages 782-783]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Yamamoto et al., J Pharm Exp Ther, 1992, 263, 25]; 문헌[Yamashita et al., J Pharm Sci, 1990, 79, 579-583] 참조).
- [0615] 본 발명과 관련하여 사용되는 바와 같은 킬레이트화제는, 금속 이온과 복합체를 형성함으로써, 용액으로부터 금속 이온을 제거하여, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상을 초래하는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 투과성 향상제로서의 그들의 용도와 관련하여, 킬레이트화제는, 대부분 특성화되어 있는 DNA 뉴클레아제가 촉매작용을 위해, 2가 금속 이온을 필요로 하며, 따라서 킬레이트화제에 의해 억제되므로, 또한, DNase 억제제로서 작용하는 추가 이점을 가진다(문헌[Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339]). 적절한 킬레이트화제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 디소듐 에틸렌디아민테트라아세트레이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예컨대 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(엔아민)가 포함된다(예컨대 문헌[Katdare, A et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Buur et al., J Control Rel, 1990, 14, 43-51] 참조).

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

[0617] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 제제가 또한 본 발명의 기타 약제학적 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 양이온 지질, 예를 들어 리포펙틴(Junichi 등, 미국 특허 제5,705,188호), 양이온 글리세롤 유도체, 및 다가양이온 분자, 예를 들어 폴리리신(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731)이 또한 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 상업적으로 입수할 수 있는 트랜스펙션 시약의 예에는, 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine 2000™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), 293fectin™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Cellfectin™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), DMR1E-C™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드), FreeStyle™ MAX(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine™ 2000 CD(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Lipofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), iRNAMAX(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Oligofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), Optifect™(인비트로젠; 캘리포니아주 칼스배드 소재), X-tremeGENE Q2 트랜스펙션 시약(로슈(Roche); 스위스 그렌즈아흐쉬트라세 소재), DOTAP 리포솜 트랜스펙션 시약(스위스 그렌즈아흐쉬트라세 소재), DOSPER 리포솜 트랜스펙션 시약(스위스 그렌즈아흐쉬트라세 소재), 또는 Fugene(스위스 그렌즈아흐쉬트라세 소재), Transfectam® 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), TransFast™ 트랜스펙션 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), Tfx™-20 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), Tfx™-50 시약(프로메가; 위스콘신주 매디슨 소재), DreamFect™(OZ 바이오사이언스즈(OZ Biosciences); 프랑스 마르세유 소재), EcoTransfect(OZ 바이오사이언스즈; 프랑스 마르세유 소재), TransPass<sup>a</sup> D1 트랜스펙션 시약(뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs); 미국 매사추세츠주 입스위치 소재), LyoVec™/LipoGen™(인비트로젠; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), PerFectin 트랜스펙션 시약(젠란티스(Genlantis); 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), NeuroPORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), GenePORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), GenePORTER 2 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), Cytofectin 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), BaculoPORTER 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), TroganPORTER™ 트랜스펙션 시약(젠란티스; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), RiboFect(바이오라인(Bioline); 미국 메사추세츠 타운톤 소재), PlasFect(바이오라인; 미국 메사추세츠 타운톤 소재), UniFECTOR(비-브리지 인터내셔널(B-Bridge International); 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재), SureFECTOR(비-브리지 인터내셔널; 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재), 또는 HiFect™(비-브리지 인터내셔널, 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)이 포함된다.

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

[0619] v. 담체

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

[0621] vi. 부형제

- [0622] 담체 화합물과는 대조적으로, "약제학적 담체" 또는 "부형제"는 약제학적으로 허용 가능한 용매, 현탁화제 또는, 하나 이상의 핵산을 동물에 전달하기 위한 임의의 기타 약리학적 비활성 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있으며, 핵산 및 소정의 약제학적 조성물의 다른 성분과 조합되는 경우, 원하는 벌크, 조도 등이 제공되도록 계획된 투여 방식을 고려하여 선택된다. 전형적인 약제학적 담체로서는, 이에 제한되는 것은 아니나, 결합제(예컨대 사전 젤라틴화된 옥수수 전분(maize starch), 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 등); 충전제(예컨대 락토오스 및 기타 당류, 미세결정성 셀룰로오스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 수소 포스페이트 등); 윤활제(예컨대 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산, 스테아르산 금속염, 수소화 식물성유, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산 나트륨 등); 붕해제(예컨대 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예컨대 소듐 라우릴 설페이트 등)가 포함된다.
- [0623] 핵산과 유해하게 반응하지 않는, 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.
- [0624] 핵산의 국소 투여를 위한 제형에는 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적 용매의 비수용액 또는, 액체 또는 고체 오일 베이스의 핵산 용액이 포함될 수 있다. 상기 용액에는 또한 완충액, 희석제 및 기타 적절한 첨가제가 포함될 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.
- [0625] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.
- [0626] *vii. 기타 성분*
- [0627] 본 발명의 조성물은, 약제학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 성분을 해당 분야에 확립된 사용 수준에서 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 상기 조성물은, 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 화합성인 추가의 약학적 활성 제제를 포함할 수 있거나, 또는, 염료, 향미제, 보존제, 향산화제, 불투명화제(opacifier), 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태의 물리적 제형화에 유용한 추가적 물질을 포함할 수 있다. 그러나, 첨가시, 이러한 물질은, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 간섭해서는 안 된다. 상기 제형은 살균될 수 있으며, 바람직한 경우, 상기 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충액, 착색제, 향미 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다.
- [0628] 수성 현탁액은, 예를 들면, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 비롯한 것으로서, 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.
- [0629] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 약제학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-iRNA 메커니즘에 의해 기능하고, 용혈 장애를 치료하는데 유용한 하나 이상의 제제를 포함한다. 그러한 제제의 예에는 항염증제, 항지방증제, 항바이러스제 및/또는 항섬유증제가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.
- [0630] 또한, 간을 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 다른 물질, 예를 들어, 실리마린(silymarin)은 또한 본 명세서에 기재된 iRNA와 함께 사용될 수 있다. 간 질환을 치료하는데 유용한 다른 제제는 텔비부딘(telbivudine), 엔테카비르(entecavir) 및 프로테아제 억제제, 예를 들어, 텔라프레비르(telaprevir) 및 예를 들어, Tung 등의 미국 출원 공개 제2005/0148548호, 제2004/0167116호 및 제2003/0144217호; 및 Hale 등의 미국 출원 공개 제2004/0127488호에 개시된 기타 등등을 포함한다.
- [0631] 이러한 화합물의 독성 및 치료적 효능은, 예컨대 LD50(집단 내 50%의 치사량) 및 ED50(집단 내 50%의 치료학적 유효량)의 측정을 위해, 세포 배양액 또는 실험 동물에서, 약제학적 표준 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이며, 이는 비 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.
- [0632] 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간 사용을 위한 투여량 범위의 제형화에 이용될 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 조성물의 투여량은, 일반적으로, 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것으로서,



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

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

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

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

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

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

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

[0639] 세포와 RNAi 제제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 제제의 접촉은 시험관내 또는 생체내에서 행해질 수 있다. 생체내에서의 세포와 RNAi 제제의 접촉은 대상체, 예를 들어, 인간 대상체 내의 세포 또는 세포의 군을 RNAi 제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 시험관내 및 생체내 세포의 접촉 방법의 조합도 또한 가능하다. 세포의 접촉은 상기 논의된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 추가로, 세포의 접촉은 본 명세서에 기술되거나 해당 분야에 알려져 있는 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, 예를 들어, GalNAc<sub>3</sub> 리간드 또는 관심 부위로 RNAi 제제를 지향시키는 임의의 다른 리간드이다.

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

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

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

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



- [0644] 어구 "F12의 발현을 억제하는"은 임의의 F12 유전자(예를 들어, 마우스 F12 유전자, 랫트 F12 유전자, 원숭이 F12 유전자 또는 인간 F12 유전자) 및 F12 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, F12 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 F12 유전자, 돌연변이 F12 유전자(예를 들어, 돌연변이 F12 유전자) 또는 트랜스제닉 F12 유전자일 수 있다.
- [0645] "F12 유전자의 발현을 억제하는"은 F12 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, F12 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. F12 유전자의 발현은 F12 유전자 발현과 관련된 임의의 변수, 예를 들어, F12 mRNA 수준, F12 단백질 수준 또는 아밀로이드 침착의 수 또는 정도의 수준 또는 수준의 변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료를 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 평가될 수 있다.
- [0646] 어구 "KNG1의 발현을 억제하는"은 임의의 KNG1 유전자(예를 들어, 마우스 KNG1 유전자, 랫트 KNG1 유전자, 원숭이 KNG1 유전자 또는 인간 KNG1 유전자) 및 KNG1 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 지칭하는 의도이다. 따라서, KNG1 유전자는 유전자 조작된 세포, 세포의 군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 KNG1 유전자, 돌연변이 KNG1 유전자(예를 들어, 돌연변이 KNG1 유전자) 또는 트랜스제닉 KNG1 유전자일 수 있다.
- [0647] "KNG1 유전자의 발현을 억제하는"은 KNG1 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, KNG1 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. KNG1 유전자의 발현은 KNG1 유전자 발현과 관련된 임의의 변수, 예를 들어, KNG1 mRNA 수준, KNG1 단백질 수준 또는 아밀로이드 침착의 수 또는 정도의 수준 또는 수준의 변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이러한 수준은 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료를 포함하는 개별 세포 또는 세포의 군에서 평가될 수 있다.
- [0648] 억제는 대조군 수준에 비해 접착 활성화 경로 유전자 발현과 관련된 하나 이상의 변수의 절대적 또는 상대적 수준의 감소에 의해 평가될 수 있다. 대조군 수준은 해당 분야에 이용되는 임의의 유형의 대조군 수준, 예를 들어, 투여-전 기준선 수준 또는 처리되지 않거나 대조군(예를 들어, 완충제 단독의 대조군 또는 비활성 제제 대조군)으로 처리되는 유사한 대상체, 세포 또는 시료로부터 결정되는 수준일 수 있다.
- [0649] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 접착 활성화 경로 유전자(즉, KLKB1 유전자, F12 유전자 및/또는 KNG1 유전자)의 발현은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 억제된다.
- [0650] 접착 활성화 경로 유전자의 발현의 억제는 접착 활성화 경로 유전자가 전사되고, 제1 세포 또는 세포의 군과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포의 군(대조군 세포(들))에 비하여, 접착 활성화 경로 유전자의 발현이 억제되도록 처리된(예를 들어, 세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 제제와 접촉시키거나 본 발명의 RNAi 제제를 세포가 존재하는 또는 존재하였던 대상체에게 투여함에 의해) 제1 세포 또는 세포의 군(이러한 세포는 예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료에 존재할 수 있음)에 의해 발현되는 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수 있다. 바람직한 구현예에서, 억제는 하기의 식을 사용하여 처리된 세포에서의 mRNA의 수준을 대조군 세포에서의 mRNA의 수준의 백분율로 표현함으로써 평가된다:
- $$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$
- [0651]
- [0652] 대안적으로, 접착 활성화 경로 유전자의 발현의 억제는 접착 활성화 경로 유전자 발현, 예를 들어, KLKB1 단백질 발현, F12 단백질 발현, KNG1 단백질 발현, 피브린 침착, 혈전 형성 또는 브래디키닌 수준과 기능적으로 관련된 파라미터의 감소에 관하여 평가될 수 있다. 접착 활성화 경로 유전자 침묵화는 구성적으로 또는 게놈 조작에 의해 접착 활성화 경로 유전자를 발현하는 임의의 세포에서 그리고 해당 분야에 알려져 있는 임의의 분석에 의해 결정될 수 있다.
- [0653] 접착 활성화 경로 단백질의 발현의 억제는 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 접착 활성화 경로 단백질의 수준(예를 들어, 대상체로부터 유래되는 시료에서 발현되는 단백질의 수준)의 감소에 의해 나타날 수 있다. 상기에 설명된 바와 같이, mRNA 억제의 평가를 위하여, 처리된 세포 또는 세포의 군에서의 단백질 발현 수준의 억제는 유사하게 대조군 세포 또는 세포의 군에서의 단백질의 수준의 백분율로서 표현될 수 있다.

- [0654] 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포의 군은 본 발명의 RNAi 제제와 아직 접촉되지 않은 세포 또는 세포의 군을 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포 또는 세포의 군은 RNAi 제제로의 대상체의 처치 이전에 개별 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물 대상체)로부터 유래될 수 있다.
- [0655] 세포 또는 세포의 군에 의해 발현되는 접촉 활성화 경로 mRNA의 수준 또는 순환하는 접촉 활성화 경로 mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위하여 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 시료에서의 접촉 활성화 경로 유전자의 발현 수준은 전사되는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 부분, 예를 들어, KLKB1 유전자의 mRNA, F12 유전자의 mRNA 및/또는 KNG1 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는 RNA 추출 기법을 사용하여, 예를 들어, 산 페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; 바이오제네시스(Biogenesis)), RNeasy RNA 제조 키트(퀴아젠(Qiagen)) 또는 PAXgene(스위스 소재의 PreAnalytix)를 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 전형적인 분석 형식은 핵 런-온(run-on) 분석, RT-PCR, RNase 보호 분석(문헌[Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035]), 노던 블롯팅, 인 시츄(*in situ*) 혼성화 및 마이크로어레이 분석을 포함한다. 순환하는 KLKB1 mRNA는 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 PCT/US2012/043584호에 기술된 방법을 사용하여 검출될 수 있다.
- [0656] 일 구현예에서, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준은 핵산 프로브를 사용하여 결정된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "프로브"는 특정 접촉 활성화 경로 유전자에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 해당 분야의 숙련자에 의해 합성되거나, 적절한 생물학적 제조물로부터 유래될 수 있다. 프로브는 특이적으로 표지화되도록 설계될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자의 예에는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.
- [0657] 분리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석 및 프로브 어레이를 포함하나 이들에 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 분석에 사용될 수 있다. mRNA 수준의 결정을 위한 1가지 방법은 분리된 mRNA를 KLKB1 mRNA에 혼성화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, mRNA를 고체 표면에 고정화시키고, 예를 들어, 분리된 mRNA를 아가로스 겔상에 전개시키고, mRNA를 겔로부터 멤브레인, 예를 들어, 니트로셀룰로스로 전달함으로써 프로브와 접촉시킨다. 대안적인 구현예에서, 프로브(들)를 고체 표면에 고정화시키고, mRNA를 예를 들어, 아피메트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 분석에서 프로브(들)와 접촉시킨다. 숙련자는 접촉 활성화 경로 유전자 mRNA의 수준의 결정에 사용하기 위하여 알려져 있는 mRNA 검출 방법을 용이하게 사용할 수 있다.
- [0658] 시료 중 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준을 결정하기 위한 대안적인 방법은 예를 들어, RT-PCR(Mullis, 1987, 미국 특허 제4,683,202호에 기재된 실험 구현예), 리가제 연쇄 반응(문헌[Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193]), 자가 유지 서열 복제(문헌[Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878]), 전사 증폭 시스템(문헌[Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177]), Q-Beta 복제효소(문헌[Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197]), 회전환 복제(Lizardi 등의 미국 특허 제5,854,033호) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 의한 시료 중 mRNA의 핵산 증폭 및/또는 역전사효소(cDNA를 제조하기 위한)의 과정에 이어서 해당 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 기법을 사용한 증폭된 분자의 검출을 수반한다. 이러한 분자가 매우 낮은 수로 존재한다면 이들 검출 계획은 핵산 분자의 검출을 위해 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, 접촉 활성화 경로 유전자의 발현의 수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqMan<sup>TM</sup> 시스템)에 의해 결정된다.
- [0659] 접촉 활성화 경로 mRNA의 발현 수준은 (예를 들어, 혼성화 분석, 예를 들어, 노던, 서던, 도트 등에 사용되는) 멤브레인 블롯 또는 마이크로웰, 시료 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. KLKB1 발현 수준의 결정은 또한 용액 중 핵산 프로브의 사용을 포함할 수 있다.
- [0660] 바람직한 구현예에서, mRNA 발현의 수준은 분지형 DNA(bDNA) 분석 또는 리얼 타임(real time) PCR(qPCR)을 사용하여 평가된다. 이들 방법의 이용은 본 명세서에 제시된 실시예에 기술되고 예시되어 있다.
- [0661] 접촉 활성화 경로 단백질 발현의 수준은 단백질 수준의 측정을 위한 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박막 크로마토그래피(TLC), 과확산(hyperdiffusion) 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침강소 반응, 흡수

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

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

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

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

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

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

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

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



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

[0069] 또한, 본 발명은 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증 또는 유전성 혈관부종을 갖는 대상체에서의 브래디키닌의 수준의 감소 방법을 제공한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 본 발명의 dsRNA(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제, KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 또는 이들 중 임의의 것의 조합, 즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 유전성 혈관부종을 갖는 대상체에서의 브래디키닌의 수준의 감소 방법을 제공한다.

[0070] 일 양태에서, 본 발명은 접촉 활성화 경로-관련 질환, 예를 들어, 혈전성향증, I형 유전성 혈관부종; II형 유전성 혈관부종; III형 유전성 혈관부종; 상승된 수준의 브래디키닌에 의해 야기되는 임의의 다른 유전성 혈관부종을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은 HAE를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, HAE를 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 방법(및 용도)은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 제제의 조합(즉, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합, 또는 F12 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제 및 KNG1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 조합) 또는 이러한 제제 또는 이러한 제제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 또는 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는

단계를 포함한다.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0687] 일 구현예에서, KLKB1을 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 KLKB1 유전자의 발현이 적어도 약 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 KLKB1-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.

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

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

[0690] 일 구현예에서, F12를 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 F12 유전자의 발현이 적어도 약 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접착 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.

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

- [0692] 추가의 양태에서, 본 발명은 KNG1 유전자 발현 및/또는 KNG1 단백질 생성의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, 접착 활성화 경로-관련 질환을 앓고 있는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방용 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.
- [0693] 일 구현예에서, KNG1을 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 KNG1 유전자의 발현이 적어도 약 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소되도록 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접착 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0694] 본 발명의 방법 및 용법은 표적 KNG1 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되도록 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 표적 KNG1 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 이상 동안 감소된다.
- [0695] 본 발명의 방법 및 용도에 따른 dsRNA의 투여는 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접착 활성화 경로-관련 질환을 갖는 환자에서 이러한 질환 또는 장애의 중증도, 증후, 증상 및/또는 마커의 감소를 초래할 수 있다. 이러한 맥락에서 "감소"는 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%일 수 있다.
- [0696] 예를 들어, 질환의 진행, 질환의 완화(remission), 증상의 중증도, 통증의 감소, 삶의 질, 치료 효과의 유지에 필요한 약제의 용량, 질환 마커의 수준 또는, 예방 대상 또는 치료되는 소정의 질환에 적절한 기타 임의의 측정 가능한 파라미터의 측정에 의해, 질환의 치료 또는 예방 효능을 평가할 수 있다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 해당 분야의 숙련자의 능력 내 일 것이다. 예를 들면, HAE의 치료 효능은, 예를 들어 HAE 증상 또는 브래디키닌 수준의 주기적 모니터링에 의해, 평가할 수 있다. 초기 측정치와 이후 측정치의 비교에 의해, 의료진에, 치료가 효과적인지 여부에 대한 지표가 제공된다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 해당 분야의 숙련자의 능력 내이다. 접착 활성화 경로 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 그의 약제학적 조성물의 투여와 관련하여, 접착 활성화 경로-관련 질환"에 대해 효과적"이라는 것은, 임상적으로 적절한 방식의 투여가, 적어도 통계적으로 유의미한 분율의 환자에서, 증상의 개선, 치유, 질환의 감소, 생존 기간의 연장, 삶의 질의 개선, 또는, HAE 및/또는 접착 활성화 경로-관련 질환 및 관련 원인의 치료에 능숙한 의료진에 의해, 일반적으로 긍정적인 것으로 인식되는 기타 효과와 같은 유리한 효과를 초래한다는 것을 나타낸다.
- [0697] 질환 상태의 하나 이상의 파라미터에서, 통계적으로 유의미한 개선이 존재하거나 또는, 그 외에는 예상되는 증상의 발생 또는 악화의 실패에 의해, 치료 또는 예방 효과는 명백하다. 예로서, 질환의 측정 가능한 파라미터의 적어도 10% 및 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상의 유리한 변화는 효과적인 치료의 지표일 수 있다. 또한, 해당 분야에 공지된 바와 같이, 소정 질환의 실험 동물 모델을 이용하여, 소정의 iRNA 약물 또는 상기 약물의 제형의 효능을 판단할 수 있다. 실험 동물 모델의 이용시, 마커 또는 증상의 통계적으로 유의미한 감소가 관찰되는 경우, 치료 효과가 명백하다.
- [0698] iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg의 dsRNA, 2.6 mg/kg의 dsRNA, 2.7 mg/kg의 dsRNA, 2.8 mg/kg의 dsRNA, 2.9 mg/kg의 dsRNA, 3.0 mg/kg의 dsRNA, 3.1 mg/kg의 dsRNA, 3.2 mg/kg의 dsRNA, 3.3 mg/kg의 dsRNA, 3.4 mg/kg의 dsRNA, 3.5 mg/kg의 dsRNA, 3.6 mg/kg의 dsRNA, 3.7 mg/kg의 dsRNA, 3.8 mg/kg의 dsRNA, 3.9 mg/kg의 dsRNA, 4.0 mg/kg의 dsRNA, 4.1 mg/kg의 dsRNA, 4.2 mg/kg의 dsRNA, 4.3 mg/kg의 dsRNA, 4.4 mg/kg의 dsRNA, 4.5 mg/kg의 dsRNA, 4.6 mg/kg의 dsRNA, 4.7 mg/kg의 dsRNA, 4.8 mg/kg의 dsRNA,

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

[0699] 특정 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 지질을 포함하는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이 대상체에게 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0700] 예를 들면, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0701] 다른 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약

40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량이 대상체에 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물이 본 명세서에서 기술된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 약 10 내지 약 30 mg/kg의 dsRNA의 치료량이 대상체에 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0702]

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

[0703]

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

[0704]

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



의 일부인 것으로 의도된다.

- [0705] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 650 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 550 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 850 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 750 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 650 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 850 mg, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 약 300 mg 내지 약 750 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 650 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 550 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 850 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 약 400 mg 내지 약 650 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 550 mg 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [0706] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg 또는 약 900 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [0707] iRNA는 일정 시간, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 약 25분의 기간에 걸쳐, 정맥 내 주입에 의해, 투여될 수 있다. 정기적 체계로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상의 기간 동안, 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복 투여될 수 있다. 초기 치료 섭생 후, 치료는 감소된 빈도 체계로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안의 매주 또는 격주 투여 후, 6개월 또는 1년 또는 그 이상의 기간 동안, 월 1회 반복 투여될 수 있다.
- [0708] iRNA의 투여는, 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 구획에서, 접촉 활성화 경로 단백질(즉, KLB1 단백질, F12 단백질 및/또는 KNG1 단백질)의 존재 및/또는 브래디키닌 수준을 적어도 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상으로 감소시킬 수 있다.
- [0709] 완전한 용량의 iRNA를 투여하기 전에, 더 소량의 용량, 예를 들어 5% 주입량을 환자에 투여할 수 있고, 알려진 반응과 같은 부작용에 대해 모니터링할 수 있다. 또 다른 예에서, 환자를 사이토카인(예컨대 TNF-알파 또는 INF-알파) 수준의 증가와 같은 원치 않는 면역 자극 효과에 대해, 모니터링할 수 있다.
- [0710] 접촉 활성화 경로 유전자 발현에 대한 억제 효과로 인해, 본 발명에 따른 조성물 또는 그로부터 제조된 억제학적 조성물은 삶의 질을 향상시킬 수 있다.
- [0711] 본 발명의 iRNA는, 변형 또는 비변형된 iRNA 제제가 "유리 iRNA"로서, 수성 용매 또는 적절한 완충 용매에 직접 현탁화된 "네이키드(naked)" 형태로 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 억제학적 조성물의 부재 하에 투여된다. 유리 iRNA는 적절한 완충 용액 내에 존재할 수 있다. 상기 완충 용액은 아세트이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. iRNA를 포함하는 완충 용액의 pH 및 삼투압농도는, 대상체에 투여되기에 적절하도록 조정될 수 있다.
- [0712] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 억제학적 조성물, 예를 들어 dsRNA 리포솜 제형으로 투여될 수 있다.
- [0713] 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 유전성 혈관부종(HAE) 및/또는 접촉 활성화 경로-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체이다.
- [0714] 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체의 처치는 치료적 및 예방적 처치를 포함한다.
- [0715] 본 발명은 다른 억제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 알려져 있는 억제 및/또는 알려져 있는 치료 방법, 예를 들어, 이들 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 병용하여, 접촉 활성화 경로 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, 접촉 활성화 경로-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하기 위한,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0726] 접착 활성화 경로 유전자 발현은 세포에서 적어도 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100% 억제될 수 있다.

[0727] 접착 활성화 경로 단백질 생성은 세포에서 적어도 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100% 억제될 수 있다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0741] 실시예

[0742] 실시예 1. KLKB1 iRNA 합성

[0743] 시약 공급처



- [0744] 시약 공급처가 구체적으로 본 명세서에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 취득될 수 있다.
- [0745] 전사물
- [0746] siRNA 설계
- [0747] 인간 KLKB1, "칼리크레인 B, 혈장(플래처 인자) 1"을 표적으로 하는 siRNA의 세트(RefSeq 수탁 번호 NM\_000892.3, GI:78191797, GeneID: 3818, SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 2) 및 독성학 종으로부터의 KLKB1 오솔로그(ortholog)(사노모글러스 원숭이: RefSeq 수탁 번호 XM\_005556482, GI:544436072; 레서스 원숭이: RefSeq JU329355, GI:380802470; 마우스: RefSeq NM\_008455, GI:236465804; 랫트: RefSeq NM\_012725, GI:162138904)를 맞춤(custom) R 및 파이썬(Python) 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 KLKB1 RefSeq mRNA는 2252개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 인간 KLKB1 mRNA의 위치 72 내지 위치 2252(코딩 영역 및 3' UTR 함유)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. KLKB1 siRNA의 하위세트를 인간, 사노모글러스 원숭이 및 레서스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가 하위세트를 마우스 및 랫트 KLKB1 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤 파이썬 스크립트를 플루트 포스(brute force) 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 종 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치의 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사노모글러스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 KLKB1 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다. 다양한 2'-O-메틸 및 2'-플루오로 치환 패턴을 포함하는 구조-활성 변형을 함유하는 하나의 세트의 siRNA도 또한 설계하고, 합성하고, 스크리닝하였다.
- [0748] 비변형 KLKB1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 3에 나타나 있다. 변형된 KLKB1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 4에 나타나 있다.
- [0749] siRNA 합성
- [0750] KLKB1 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화합물질을 사용하여 머메이드(Mermade) 192 합성기(바이오오토메이션(BioAutomation))에서 1  $\mu$ mol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500 Å) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬(AM biochemical))였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(Thermo-Fisher)(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(Hongene)(중국)으로부터 취득하였다. 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스포이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세트니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세트니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세트니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 캄진스(Chemgenes)(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 취득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프(off)").
- [0751] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오타이드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60°C에서 20분 동안 200  $\mu$ l의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 딥 웰 플레이트(deep well plate)에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200  $\mu$ l의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300  $\mu$ l의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60°C에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ml의 아세트니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80°C에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기(autosampler) 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템(Purifier System)에서 5 ml



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

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

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

### [0754] 세포 배양 및 트랜스펙션

[0755] Cos7 세포(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재)를 10% FBS가 보충된 DMEM(ATCC) 중에 5% CO<sub>2</sub>의 분위기에서 37°C에서 거의 컨플루언스까지 성장시킨 다음, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 듀얼-글로(Dual-Glo)<sup>®</sup> 루시퍼라제 작제물을 대략 2.2 kb의 인간 KLKB1 게놈 서열 또는 2.5 kb의 이중상동성 마우스 KLKB1 게놈 서열을 함유하는 psiCHECK2 플라스미드에서 생성하였다. 각각의 듀얼-루시퍼라제 플라스미드를 리포펙타민(Lipofectamine) 2000(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 인비트로젠 카탈로그 번호 11668-019)을 사용하여 대략 15x10<sup>4</sup> 개의 세포 내로 siRNA와 동시-트랜스펙션시켰다. 96 웰 플레이트의 각 웰에 있어서, 0.2  $\mu$ l의 리포펙타민을 14.8  $\mu$ l의 Opti-MEM 중 10 ng의 플라스미드 벡터 및 단일의 siRNA(표 3 및 표 4)에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 복합체화되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 세포에 첨가하고, 이를 80  $\mu$ l의 신선한 완전 배지에서 재현탁화시켰다. 세포를 24시간 동안 인큐베이션시킨 다음, 루시퍼라제를 측정하였다.

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

### [0757] 듀얼-글로<sup>®</sup> 루시퍼라제 분석

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

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

표 2. 핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오타이드 단량체의 약어. 이들 단량체가 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해서로 결합되는 것이 이해될 것이다.

| 약어    | 뉴클레오타이드(들)                                                          |
|-------|---------------------------------------------------------------------|
| A     | 아데노신-3'-포스페이트                                                       |
| Af    | 2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트                                                |
| Afs   | 2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트                                            |
| As    | 아데노신-3'-포스포로티오에이트                                                   |
| C     | 시티딘-3'-포스페이트                                                        |
| Cf    | 2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트                                                 |
| Cfs   | 2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트                                             |
| Cs    | 시티딘-3'-포스포로티오에이트                                                    |
| G     | 구아노신-3'-포스페이트                                                       |
| Gf    | 2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트                                                |
| Gfs   | 2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트                                            |
| Gs    | 구아노신-3'-포스포로티오에이트                                                   |
| T     | 5'-메틸우리딘-3'-포스페이트                                                   |
| Tf    | 2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트                                            |
| Tfs   | 2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트                                        |
| Ts    | 5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트                                                |
| U     | 우리딘-3'-포스페이트                                                        |
| Uf    | 2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트                                                 |
| Ufs   | 2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트                                             |
| Us    | 우리딘-3'-포스포로티오에이트                                                    |
| N     | 임의의 뉴클레오타이드(G, A, C, T 또는 U)                                        |
| a     | 2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트                                                |
| as    | 2'-O-메틸아데노신-3'-포스포로티오에이트                                            |
| c     | 2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트                                                 |
| cs    | 2'-O-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트                                             |
| g     | 2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트                                                |
| gs    | 2'-O-메틸구아노신-3'-포스포로티오에이트                                            |
| t     | 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트                                            |
| ts    | 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트                                        |
| u     | 2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트                                                 |
| us    | 2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트                                             |
| s     | 포스포로티오에이트 결합                                                        |
| L96   | N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도테카노일]-4-하이드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬) <sub>3</sub> |
| (dt)  | 데옥시-터민                                                              |
| Y34   | 2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-4-메톡시-3-포스페이트(무염기 2'-OMe 푸라노스)                  |
| Y44   | 2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-5-포스페이트                                         |
| (Agn) | 아데노신-글리콜 핵산(GNA)                                                    |
| (Tgn) | 티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체                                              |
| (Cgn) | 시티딘-글리콜 핵산(GNA)                                                     |
| P     | 포스페이트                                                               |
| VP    | 비닐-포스페이트                                                            |

[0760]



|          |          |                        |    |          |                           |     |           |
|----------|----------|------------------------|----|----------|---------------------------|-----|-----------|
| AD-65078 | A-129956 | CGAGUCACAAAAGAAAGUUUA  | 49 | A-129957 | UAAACAUUUUUUGUGACUCGAU    | 136 | 818-839   |
| AD-65161 | A-130182 | AUCUUGAAAGAUAGUGUUA    | 50 | A-130183 | UGUACACUAUCUUUUAAGAUGC    | 137 | 303-324   |
| AD-65076 | A-130016 | AAUGUGGUCAUCAAUAAGUA   | 51 | A-130017 | UACUUAUUUGAUGACCACAUUGC   | 138 | 379-400   |
| AD-65093 | A-130006 | GUUACUCUUUGAGAUUGUGUA  | 52 | A-130007 | UACACAAUCUCAAAGAGUAACCA   | 139 | 1177-1198 |
| AD-65156 | A-130196 | GUUCUUGAAAGAUAGUGUUA   | 53 | A-130197 | UUAAACAUUCUUUCAAAGAACCA   | 140 | 302-323   |
| AD-65059 | A-129934 | GACUUGGAGGAGAGAAUUA    | 54 | A-129935 | UAAUUCUUCUCCUCCAAAGUCAA   | 141 | 972-993   |
| AD-65073 | A-129968 | ACCUGCAAAAGACUUUACCU   | 55 | A-129969 | AGGUAAAAGUUCUUUUGCAGGUUA  | 142 | 918-939   |
| AD-65074 | A-129984 | AUCGAGUCACAAAGAAAGUU   | 56 | A-129985 | AACAUUUUUUGUGACUCGAUUU    | 143 | 816-837   |
| AD-65092 | A-129990 | UGACACAAGCACAAUUUAUA   | 57 | A-129991 | UUUAUAAUUGUGCUUUGUGACCC   | 144 | 1595-1616 |
| AD-65097 | A-129992 | GGUCAUCAAAUAAAGUGCUUGA | 58 | A-129993 | UCAAGCACUUAUUUGAUGACCAC   | 145 | 384-405   |
| AD-65101 | A-129978 | UGGUCAUCAAAUAAAGUGCUUA | 59 | A-129979 | UAAAGCACUUAUUUGAUGACCACA  | 146 | 383-404   |
| AD-65131 | A-130172 | AGCCAGAAAGAUUUCAGAU    | 60 | A-130173 | AUCUUGAUUUCUUUUGGCUUU     | 147 | 1713-1734 |
| AD-65159 | A-130244 | CUUACUCUUUGAGAUUGUGUA  | 61 | A-130245 | UACACAAUCUCAAAGAGUAAGCA   | 148 | 1177-1198 |
| AD-65150 | A-130194 | UUUCUACAAAAGGUAAAUUU   | 62 | A-130195 | AAUAUUUACCUUUUGUAGAAAAU   | 149 | 1671-1692 |
| AD-65060 | A-129950 | CACAAUGGAAUGUGGCGUUUA  | 63 | A-129951 | UAAACGCCACAUCCAUUGUGUU    | 150 | 1827-1848 |
| AD-65098 | A-130008 | UUACUCUUUGAGAUUGUGUAA  | 64 | A-130009 | UUACACAAUCUCAAAGAGUAACC   | 151 | 1178-1199 |
| AD-65067 | A-129966 | UACUCUUUGAGAUUGUGUAAA  | 65 | A-129967 | UUUACACAAUCUCAAAGAGUAAC   | 152 | 1179-1200 |
| AD-65065 | A-129936 | UGCCAGAAAGAUUUCAGAU    | 66 | A-129937 | AUCUUGAUUUCUUUUGGCAUU     | 153 | 1713-1734 |
| AD-65095 | A-129946 | UUCUUGAAAGAUAGUGUUA    | 67 | A-129947 | UGUAACACUACUCCUUUCAAAGAGC | 154 | 303-324   |
| AD-65126 | A-130186 | GACAAUGGAAUGUGGCGUUUA  | 68 | A-130187 | UAAACGCCACAUCCAUUGUCUU    | 155 | 1827-1848 |
| AD-65157 | A-130212 | AAUAAAUAACCCACGGGAUA   | 69 | A-130213 | UAUCCGUUGGGUUUAUUUAUUUAU  | 156 | 1734-1755 |
| AD-65086 | A-129988 | CUUAAAACAUUCUGAAAGUGGA | 70 | A-129989 | UCCACUUUCAGAUUUUUUAAGAA   | 157 | 843-864   |
| AD-65167 | A-130200 | AAUCAAGAUUAUAAAAUAACA  | 71 | A-130201 | UGUUUUUUUAUAAUUCUUGAUUUC  | 158 | 1725-1746 |
| AD-65071 | A-129938 | AGUAACGUGGAAUUCUGGAUUA | 72 | A-129939 | UAAUCCAGAUUCCACGUUACUCA   | 159 | 618-639   |

[0763]

|          |          |                        |    |          |                          |     |           |
|----------|----------|------------------------|----|----------|--------------------------|-----|-----------|
| AD-65066 | A-129952 | UAUAAAGGAGUUAUUGAGA    | 73 | A-129953 | UCUCAUAUCAACUCCUUUAUAAA  | 160 | 417-438   |
| AD-65165 | A-130246 | AUACUCUUUGAGAUUGUGUAA  | 74 | A-130247 | UUACACAAUCUCAAAGAGUAUCC  | 161 | 1178-1199 |
| AD-65132 | A-130188 | AUUAAGGAGUUAUUGAGA     | 75 | A-130189 | UCUCAUAUCAACUCCUUUAUAAA  | 162 | 417-438   |
| AD-65125 | A-130170 | CACUUUGGAGGAGAAAGAUUA  | 76 | A-130171 | UAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU   | 163 | 972-993   |
| AD-65091 | A-129974 | UAUAAAUAAACCAACCGGAUA  | 77 | A-129975 | UAUCCGUUGGUUAUUUUUAUU    | 164 | 1734-1755 |
| AD-65136 | A-130252 | GAUUGUGGUCAUCAAUAAGU   | 78 | A-130253 | ACUUUUUUGAUGACCAUUAUCCU  | 165 | 378-399   |
| AD-65137 | A-130174 | UGUAACGUGGAUUCUGGAUUA  | 79 | A-130175 | UAAUCCAGAUUCCACGUUACACA  | 166 | 618-639   |
| AD-65140 | A-130222 | UUCGAGUCACAAAGAAUGUU   | 80 | A-130223 | AACAUUUUUUGUGACUGAAUU    | 167 | 816-837   |
| AD-65128 | A-130218 | UUUAUUUUUUUUUAACAAUA   | 81 | A-130219 | UAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU   | 168 | 1687-1708 |
| AD-65088 | A-130020 | ACACAAGCACAAUUUAUACCA  | 82 | A-130021 | UGGUUAUUUUUUUUUUUUUUUU   | 169 | 1597-1618 |
| AD-65160 | A-130260 | CUGGAUUCUGGAUUCUCACUA  | 83 | A-130261 | UAGUGAGAAUCCAGAUUCCAGGU  | 170 | 624-645   |
| AD-65152 | A-130226 | GUUAAACAUUCUGAAAGUGGA  | 84 | A-130227 | UCCACUUUCAGAUUUUUUAACAA  | 171 | 843-864   |
| AD-65133 | A-130204 | AACUUAUUGAGAUUGUGUAAA  | 85 | A-130205 | UUUACACAAUCUCAAAGAUUAC   | 172 | 1179-1200 |
| AD-65082 | A-130018 | GCAAUUGUGGUCAUCAAAUAAA | 86 | A-130019 | UUUAUUUUGAUGACCAUUGCUU   | 173 | 377-398   |
| AD-65094 | A-130022 | GUGAAUUCUGGAUUCUCACUA  | 87 | A-130023 | UAGUGAGAAUCCAGAUUCCACGU  | 174 | 624-645   |
| AD-65155 | A-130180 | GGCAUUGUUUGGAGGAAACAAA | 88 | A-130181 | UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU   | 175 | 1239-1260 |
| AD-65163 | A-130214 | UUUGUUGGAGGAACAAACUCU  | 89 | A-130215 | AGAGUUUUGUCCUCCAAACAAAGC | 176 | 1242-1263 |
| AD-65144 | A-130192 | GGAGUCACAAAGAAUUGUUUA  | 90 | A-130193 | UAAACAUUUUUUUUGAGUCCAU   | 177 | 818-839   |
| AD-65096 | A-129976 | AUUGUUGGAGGAACAAACUCU  | 91 | A-129977 | AGAGUUUUGUCCUCCAAACAAUGC | 178 | 1242-1263 |
| AD-65142 | A-130254 | UAUGUGGUCAUCAAUAAGUA   | 92 | A-130255 | UACUUUAUUUGAUGACCAUUAAGC | 179 | 379-400   |
| AD-65141 | A-130238 | CAAAAGAUUCUUGUAAGGGAA  | 93 | A-130239 | UUCCUUUACAAGCAUCCUUUGGCC | 180 | 1780-1801 |
| AD-65079 | A-129970 | GUCUGUGUGGUCAUAAAGAA   | 94 | A-129971 | UUUUUUUAUAGCCAGCAGACCA   | 181 | 1755-1776 |
| AD-65102 | A-129994 | AGCAGUUGUAGAAUUGCCAA   | 95 | A-129995 | UUGGCAUUCUUAACACACUGCUAA | 182 | 465-486   |
| AD-65138 | A-130190 | GUGUGUGGAGGGUCACUCAUA  | 96 | A-130191 | UAUGAGUGACCCUCCACACACGU  | 183 | 1323-1344 |



|          |          |                        |     |          |                           |     |           |
|----------|----------|------------------------|-----|----------|---------------------------|-----|-----------|
| AD-65075 | A-130000 | GAAAAGAGUCUUGUAAGGGAA  | 97  | A-130001 | UCCCCUACAAGCAUCUUUCCCC    | 184 | 1780-1801 |
| AD-65080 | A-129986 | ACAUCUGAAAAGGGCACACCA  | 98  | A-129987 | UGGUGUGCCAUUUCAGAUUUU     | 185 | 849-870   |
| AD-65145 | A-130208 | CUCUGUGUGGCUAUAAAGAA   | 99  | A-130209 | UUCUUUAUAGCCAGCACAGACA    | 186 | 1755-1776 |
| AD-65169 | A-130232 | UGCAGUGUUGAAGAAUGCCAA  | 100 | A-130233 | UUGGCAUUCUUAACACACUGCAA   | 187 | 465-486   |
| AD-65061 | A-129964 | UUCUUAACAACUCUGAAAAGUA | 101 | A-129965 | UACUUUCAGAUUUUUAAGAAGA    | 188 | 841-862   |
| AD-65135 | A-130236 | UAGCACAUUUUAUACCAACUA  | 102 | A-130237 | UAGUUGGUUAAAUAUUGUCUAGU   | 189 | 1601-1622 |
| AD-65068 | A-129982 | UGGAUUGUGGCGUUUGGUGGA  | 103 | A-129983 | UCCACCAACGCCACAUUCCAUU    | 190 | 1832-1853 |
| AD-65148 | A-130256 | CCAAUUGUGUACAUAUAAA    | 104 | A-130257 | UUUAUUUGAUGACCAUUGGUU     | 191 | 377-398   |
| AD-65072 | A-129954 | CUGUGUGGAGGGUCACUCUAUA | 105 | A-129955 | UAUGAGUGACCCUCCACACAGGU   | 192 | 1323-1344 |
| AD-65146 | A-130224 | UCAUCUGAAAAGUGGCACACCA | 106 | A-130225 | UGGUGUGCCACUUUCAGAUGAU    | 193 | 849-870   |
| AD-65129 | A-130234 | CCACAAUUUAUACCAACUGUU  | 107 | A-130235 | AACAGUUGGUUAAAUAUUGGUU    | 194 | 1603-1624 |
| AD-65064 | A-130012 | CACAAAGCACAAUUUAUACCAA | 108 | A-130013 | UUGGUUAUAAUUGUCUUGUGUC    | 195 | 1598-1619 |
| AD-65134 | A-130220 | AGGAAUGUGGCGUUUGGUGGA  | 109 | A-130221 | UCCACCAACCGCCACAUUCCUUU   | 196 | 1832-1853 |
| AD-65063 | A-129996 | GCACAAUUUAUACCAACUGUU  | 110 | A-129997 | AACAGUUGGUUAAAUAUUGGUU    | 197 | 1603-1624 |
| AD-65089 | A-129944 | CGCAUUGUUGGAGGAAACAAA  | 111 | A-129945 | UUUUGUUUCCUCCAAACAAUGCGUG | 198 | 1239-1260 |
| AD-65069 | A-129998 | AAGCACAAUUUAUACCAACUA  | 112 | A-129999 | UAGUUGGUUAAAUAUUGGUUUGU   | 199 | 1601-1622 |
| AD-65130 | A-130250 | GACAAAGCACAAUUUAUACCAA | 113 | A-130251 | UUGGUUAUAAUUGUCUUGUCUC    | 200 | 1598-1619 |
| AD-65147 | A-130240 | UUUUAACCCGGGAGUUGACUUU | 114 | A-130241 | AAAGUCAACUCCCGGGUAAAUAU   | 201 | 957-978   |
| AD-65081 | A-130002 | AUUUAACCCGGGAGUUGACUUU | 115 | A-130003 | AAAGUCAACUCCCGGGUAAAUAU   | 202 | 957-978   |
| AD-65154 | A-130258 | UCACAAGCACAAUUUAUACCA  | 116 | A-130259 | UGGUUAAAUAUUGUCUUGUGACA   | 203 | 1597-1618 |

표 4. KLB1 dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 시열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 올리고 명칭 | 센스 시열 5'에서 3'                          | SEQ ID NO. | 안티센스 올리고 명칭 | 안티센스 시열 5'에서 3'                       | SEQ ID NO. |
|------------|-----------|----------------------------------------|------------|-------------|---------------------------------------|------------|
| AD-65077   | A-129940  | AfsasUfcCfaAfaUfuAfuUfcUfaCfaAfaAfl96  | 204        | A-129941    | usUfsuUfgUfaGfaAfuuuUfuUfgGfaUfususc  | 291        |
| AD-65170   | A-130248  | CfsusGfgUfcAfuCfAfAfaUfaAfgUfgCfuUfl96 | 205        | A-130249    | asAfsqCfaCfuUfaUfuugAfuGfaCfcAfgsas   | 292        |
| AD-65103   | A-130010  | GfsusGfgUfcAfuCfAfAfaUfaAfgUfgCfuUfl96 | 206        | A-130011    | asAfsqCfaCfuUfaUfuugAfuGfaCfcAfcas    | 293        |
| AD-65083   | A-129942  | CfsasUfgGfaCfuGfgGfaAfuUfaGfaGfaAfl96  | 207        | A-129943    | usUfscUfcUfaAfaAfuuccAfgUfcCfaUfgsusa | 294        |
| AD-65087   | A-130004  | AfsesCfaAfaGfuCfGfCfuGfaGfaAfuAfuAfl96 | 208        | A-130005    | usAfsuGfuAfcUfcAfggAfcUfuUfgGfuagsu   | 295        |
| AD-65149   | A-130178  | GfsasUfgGfaCfuGfgGfaAfuUfaGfaGfaAfl96  | 209        | A-130179    | usUfscUfcUfaAfaAfuuccAfgUfcCfaUfcsusa | 296        |
| AD-64652   | A-129275  | UfsasUfgAfgAfgGfAfgGfuCfaAfuUfaAfl96   | 210        | A-129276    | usUfsaAfaAfuUfgAfcueCfuCfuUfasusc     | 297        |
| AD-65162   | A-130198  | AfsasUfgAfgAfgGfAfgGfuCfaAfuUfaAfl96   | 211        | A-130199    | usUfsaAfaAfuUfgAfcueCfuCfuUfususc     | 298        |
| AD-65153   | A-130242  | UfsesCfaAfaGfuCfGfCfuGfaGfaAfuAfuAfl96 | 212        | A-130243    | usAfsuGfuAfcUfcAfggAfcUfuUfgGfuagsu   | 299        |
| AD-65084   | A-129958  | AfsusUfcUfaCfaAfaAfgGfaAfaAfuAfuUfl96  | 213        | A-129959    | asAfsuAfuUfuAfcCfuuuUfgUfaGfaAfuas    | 300        |
| AD-65099   | A-129948  | UfsusUfcUfcAfcAfaAfuAfaGfaGfaUfl96     | 214        | A-129949    | asUfscUfcUfuUfuAfuuuGfuGfaAfuagsg     | 301        |
| AD-65100   | A-129962  | UfsasUfcAfaGfaUfuAfuAfaAfaUfaAfcAfl96  | 215        | A-129963    | usGfsuUfaUfuUfuAfuuaUfcUfuGfaUfasusc  | 302        |
| AD-65090   | A-129960  | CfsusUfcUfuGfaAfaGfaUfaGfuGfuUfaAfl96  | 216        | A-129961    | usUfsaAfcAfcUfaUfcuuUfcAfaGfaAfgsca   | 303        |
| AD-65085   | A-129972  | GfsasAfuGfuUfuGfCfAfaAfgAfcUfuAfl96    | 217        | A-129973    | usAfsaGfuCfuCfuUfggcAfaAfcAfuUfcsasc  | 304        |
| AD-65062   | A-129980  | AfsusAfuUfcCfuUfuUfgGfaAfaAfaAfuAfl96  | 218        | A-129981    | usAfsuUfuGfuUfaCfcaaAfgGfaAfuAfuas    | 305        |
| AD-65164   | A-130230  | CfsqsUfcAfuCfaAfaUfaAfgUfgCfuUfgAfl96  | 219        | A-130231    | usCfsaAfgCfaCfuUfauuUfgAfuGfaCfqsasc  | 306        |
| AD-65139   | A-130206  | UfsesCfuGfcAfaAfaGfaAfcUfuAfcUfl96     | 220        | A-130207    | asGfsqUfaAfaGfuUfcuuUfuGfcAfgGfasusa  | 307        |
| AD-65151   | A-130210  | CfsasAfuGfuUfuGfCfAfaAfgAfcUfuAfl96    | 221        | A-130211    | usAfsaGfuCfuCfuUfggcAfaAfcAfuUfgsasc  | 308        |
| AD-65158   | A-130228  | AfsqsAfcAfaGfCfAfaAfuUfaUfaAfl96       | 222        | A-130229    | usUfsaUfaAfaUfuGfuGfcUfuGfuGfuCfusesc | 309        |
| AD-65078   | A-129956  | CfsqsAfgUfcAfcAfaAfaGfaAfuGfuAfuAfl96  | 223        | A-129957    | usAfsaAfcAfuUfuCfuuuGfuGfaCfuCfqsasu  | 310        |
| AD-65161   | A-130182  | AfsusCfuUfgAfaAfgAfuAfgUfgUfuAfcAfl96  | 224        | A-130183    | usGfsuAfaCfaCfuAfuuuUfuCfaAfgAfuagsc  | 311        |

|          |          |                                          |     |          |                                           |     |
|----------|----------|------------------------------------------|-----|----------|-------------------------------------------|-----|
| AD-65076 | A-130016 | AfsasUfgUfgGhuCfuAfuUfcAfaAfuAfaGfuAHL96 | 225 | A-130017 | usAfsceUfuAfuUfuGfaugAfcCfaCfaUfusgsc     | 312 |
| AD-65093 | A-130006 | GfsusUfaChuUfuUfgGfaGfaUfuGfuAHL96       | 226 | A-130007 | usAfsceAfcAfaUfcUfcAaAfgAfuAfaAfcscsa     | 313 |
| AD-65156 | A-130196 | GfsusUfcUfuGfaAfaAfgGfaUfaGfuAfuAHL96    | 227 | A-130197 | usUfsaAfcAfcUfaUfcUfcUfcUfcAfaGfaAfcscsa  | 314 |
| AD-65059 | A-129934 | GfsasCfuUfuGfgAfgGfgAfaAfaUfuAHL96       | 228 | A-129935 | usAfsaUfuChuUfcUfcUfcUfcAfaAfgUfcscsa     | 315 |
| AD-65073 | A-129968 | AfsceCfuGfcAfaAfaAfgAfcUfuUfaCfcUHL96    | 229 | A-129969 | asCfsagUfaAfaGfuUfcUfcUfcUfcAfgGfusasa    | 316 |
| AD-65074 | A-129984 | AfsusCfagAfgUfcAfcAfaAfaAfuGfuUHL96      | 230 | A-129985 | asAfsceAfuUfuChuUfuguGfaChuCfagAfusasu    | 317 |
| AD-65092 | A-129990 | UfsgsAfcAfcAfaGfcAfaAfaUfuUfaAfaAHL96    | 231 | A-129991 | usUfsaUfaAfaUfuGfuGfuUfuGfuGfuCfascc      | 318 |
| AD-65097 | A-129992 | GfsgsUfcAfuChuAfaAfaUfaAfgUfgCfuUfgAHL96 | 232 | A-129993 | usCfsaAfgCfaCfuUfaUfcUfcUfcUfcAfaCfascc   | 319 |
| AD-65101 | A-129978 | UfsgsGfuCfuUfcAfaAfaAfaAfaGfuUfuAHL96    | 233 | A-129979 | usAfsaGfaAfcUfuAfuUfcUfcUfcAfaCfasccsa    | 320 |
| AD-65131 | A-130172 | AfsgsCfcAfgAfaAfaAfgAfuUfcAfaGfaUHL96    | 234 | A-130173 | astUfscUfuGfaUfaUfcUfcUfcUfcChuGfgCfususu | 321 |
| AD-65159 | A-130244 | CfsusUfaChuUfuUfgGfaGfaUfuGfuAHL96       | 235 | A-130245 | usAfsceAfcAfaUfcUfcAaAfgAfuAfaAfgscsa     | 322 |
| AD-65150 | A-130194 | UfsusUfcUfaChuAfaAfaAfgGfaAfaAfuAHL96    | 236 | A-130195 | asAfsuAfuUfuAfcCfuUfcUfcUfcUfcAfaAfasasu  | 323 |
| AD-65060 | A-129950 | CfsasCfaAfuGfgAfaUfgUfgCfcGfuUfuAHL96    | 237 | A-129951 | usAfsaAfcGfcCfaCfuUfcUfcUfcAfuUfgUfgususu | 324 |
| AD-65098 | A-130008 | UfsusAfcUfcUfuUfgAfgAfuUfgUfgUfaAHL96    | 238 | A-130009 | usUfsaCfaCfaAfuChuAfaAfaGfaGfuAfascc      | 325 |
| AD-65067 | A-129966 | UfsasCfuChuUfuGfaAfgAfuGfuAfaAHL96       | 239 | A-129967 | ustUfsuAfcAfcAfaUfcUfcUfcUfcAfaAfgUfasacc | 326 |
| AD-65065 | A-129936 | UfsgsCfcAfgAfaAfaAfgAfuUfcAfaGfaUHL96    | 240 | A-129937 | astUfscUfuGfaUfaUfcUfcUfcUfcChuGfgCfasusu | 327 |
| AD-65095 | A-129946 | UfsusCfuUfgAfaAfgAfuAfgUfgUfuAfcAHL96    | 241 | A-129947 | usGfsuAfaCfaCfuAfuUfcUfcUfcAfaAfgAfasgsc  | 328 |
| AD-65126 | A-130186 | GfsasCfaAfuGfgAfaUfgUfgCfcGfuUfuAHL96    | 242 | A-130187 | usAfsaAfcGfcCfaCfuUfcUfcUfcAfuUfgUfcususu | 329 |
| AD-65157 | A-130212 | AfsasUfaAfaAfuAfaAfcCfaAfcGfgAfuAHL96    | 243 | A-130213 | usAfsuCfcGfuUfgGfguuAfuUfuUfaUfusasu      | 330 |
| AD-65086 | A-129988 | CfsusUfaAfaAfcAfuUfcUfcGfaAfaGfuGfgAHL96 | 244 | A-129989 | usCfsceAfcUfuUfcAfgauGfuUfuUfaAfgsasa     | 331 |
| AD-65167 | A-130200 | AfsasUfcAfaGfaUfuAfaAfaAfaAfaAHL96       | 245 | A-130201 | usGfsuUfaUfuUfaAfuUfcUfcUfcUfuGfaUfususc  | 332 |
| AD-65071 | A-129938 | AfsgsUfaAfcGfuGfgAfaUfcUfgGfaUfuAHL96    | 246 | A-129939 | usAfsaUfcCfaGfaUfcUfcUfcAfcGfuUfaCfusasa  | 333 |
| AD-65066 | A-129952 | UfsasUfaAfaGfgAfgUfuGfaUfaUfgAfgAHL96    | 247 | A-129953 | uscCfsuCfaUfaUfcAfaUfcUfcUfuUfaUfasasa    | 334 |
| AD-65165 | A-130246 | AfsusAfcUfcUfuUfgAfgAfuUfgUfgUfaAHL96    | 248 | A-130247 | ustUfsaCfaCfaAfuChuAfaAfaGfaGfuAfusesc    | 335 |

|          |          |                                         |     |          |                                        |     |
|----------|----------|-----------------------------------------|-----|----------|----------------------------------------|-----|
| AD-65132 | A-130188 | AfsasUfaAfaGfgAfGfUfuGfaUfaUfgAfAFL96   | 249 | A-130189 | usCfsuCfaUfaUfcAfacuCfcUfuUfaUfusasa   | 336 |
| AD-65125 | A-130170 | CfsasCfuUfuGfgAfGfGfaGfaAfgAfaUfaUFL96  | 250 | A-130171 | usAfsaUfuCfuUfcUfcuUfcAfaAfgUfgsasa    | 337 |
| AD-65091 | A-129974 | UfsasUfaAfaAfaAfCfcAfaAfcGfgAfuAFL96    | 251 | A-129975 | usAfuCfcGfuUfgGfguuAfuUfuUfaUfasasu    | 338 |
| AD-65136 | A-130252 | GfsasAfuGfuGfgUfCfAfuCfaAfaUfaAfgUFL96  | 252 | A-130253 | asCfsuUfaUfuUfgAfugaCfcAfcAfuUfcsasu   | 339 |
| AD-65137 | A-130174 | UfsasUfaAfcGfuGfGfaUfcUfgGfaUfaUFL96    | 253 | A-130175 | usAfsaUfcCfaGfaUfuccAfcGfuUfaCfcsasa   | 340 |
| AD-65140 | A-130222 | UfsusCfgAfgUfcAfCfAfaAfaAfuGfuUFL96     | 254 | A-130223 | asAfsaUfuCfuUfuUfugufGfaCfuCfaAfasusu  | 341 |
| AD-65128 | A-130218 | UfsusAfuUfcCfuUfuGfgUfaAfcAfaAfuAFL96   | 255 | A-130219 | usAfsuUfuGfuUfaCfcaaAfgGfaAfuAfasusu   | 342 |
| AD-65088 | A-130020 | AfsasAfcAfaGfaAfCfAfaUfuUfaUfaCfaAFL96  | 256 | A-130021 | usGfggUfaUfaAfaUfugufGfuUfuGfuGfusasa  | 343 |
| AD-65160 | A-130260 | CfsusGfgAfaUfcUfgGfAfuCfuCfaCfuAFL96    | 257 | A-130261 | usAfggUfgAfgAfaUfccaGfaUfuCfaAfggsu    | 344 |
| AD-65152 | A-130226 | GfsusUfaAfaAfcAfuCfuGfaAfaGfuGfgAFL96   | 258 | A-130227 | usCfscAfcUfuUfcAfgaugGfuUfuUfaAfcasasa | 345 |
| AD-65133 | A-130204 | AfsasCfuCfuUfuGfAfGfaUfuGfuGfaAfaAFL96  | 259 | A-130205 | usUfsuAfcAfaUfaUfcuAfaAfgAfgUfusasc    | 346 |
| AD-65082 | A-130018 | GfsasAfaUfgUfgGfUfCfaUfcAfaAfuAfaAFL96  | 260 | A-130019 | usUfsuAfuUfuGfaUfgacCfaCfaUfuGfcsusu   | 347 |
| AD-65094 | A-130022 | GfsusGfgAfaUfcUfgGfGfaUfuCfuCfaCfaAFL96 | 261 | A-130023 | usAfggUfgAfgAfaUfccaGfaUfuCfaAfcgsu    | 348 |
| AD-65155 | A-130180 | GfsasCfaUfuGfuUfgGfGfaGfgAfaAfaAFL96    | 262 | A-130181 | usUfsuUfgUfuCfcUfccaAfcAfaUfgCfcsusg   | 349 |
| AD-65163 | A-130214 | UfsusUfgUfuGfgAfGfGfaAfcAfaAfcUfUFL96   | 263 | A-130215 | asGfsaGfuUfuGfuUfcuUfcuUfcAfaCfaAfgsgc | 350 |
| AD-65144 | A-130192 | GfsasAfgUfcAfcAfaAfaAfaAfuGfuUfaAFL96   | 264 | A-130193 | usAfsaAfcAfaUfuCfuuuGfuGfaCfuCfcsasu   | 351 |
| AD-65096 | A-129976 | AfsusUfgUfuGfgAfGfGfaAfcAfaAfcUfUFL96   | 265 | A-129977 | asGfsaGfuUfuGfuUfcuUfcuUfcAfaAfgsgc    | 352 |
| AD-65142 | A-130254 | UfsasUfgUfgGfuCfAUfcAfaAfaAfaGfuAFL96   | 266 | A-130255 | usAfsaUfuAfuUfuGfaugAfcCfaCfaUfagsgc   | 353 |
| AD-65141 | A-130238 | CfsasAfaAfgAfuGfCfuUfuGfuAfaGfgAfaAFL96 | 267 | A-130239 | usUfscCfcUfuAfcAfaugAfuCfuUfuUfgsgc    | 354 |
| AD-65079 | A-129970 | GfsusCfuGfuGfcUfgGfGfaUfaUfaGfaAFL96    | 268 | A-129971 | usUfscUfuUfaUfaGfccaGfcAfcAfgAfcscsa   | 355 |
| AD-65102 | A-129994 | AfsasCfaGfuGfuUfgGfAfaGfaAfuGfcCfaAFL96 | 269 | A-129995 | usUfggGfcAfuUfcUfuccaAfcAfcUfgCfusasa  | 356 |
| AD-65138 | A-130190 | GfsusGfuGfuGfgAfGfGfgUfcAfcAfuAfaAFL96  | 270 | A-130191 | usAfsuGfaGfuGfaCfcuUfcuUfcAfcAfcsgsu   | 357 |
| AD-65075 | A-130000 | GfsasAfaAfgAfuGfCfuUfuGfuAfaGfgGfaAFL96 | 271 | A-130001 | usUfscCfcUfuAfcAfaugAfuCfuUfuUfcsesc   | 358 |
| AD-65080 | A-129986 | AfsasAfuCfuGfaAfaGfuGfgCfaCfaCfcAFL96   | 272 | A-129987 | usGfggUfgUfgCfcAfcuuUfcAfgAfuGfususu   | 359 |

|          |          |                                         |     |          |                                       |     |
|----------|----------|-----------------------------------------|-----|----------|---------------------------------------|-----|
| AD-65145 | A-130208 | CfsusCfuGhuGfcUfgGfGfcUfaUfaGfaAfl96    | 273 | A-130209 | usUfscUfuUfaUfaGfccaGfcAfcAfgAfgscsa  | 360 |
| AD-65169 | A-130232 | UfsgsCfaGhuGhuUfgGfAfaGfaAfuGfcCfaAfl96 | 274 | A-130233 | usUfsgGfcAfuUfcUfuccaAfcAfcUfgCfasasa | 361 |
| AD-65061 | A-129964 | UfsusCfuUfaAfaAfcAfuCfuGfaAfaGfuAfl96   | 275 | A-129965 | usAfcUfuUfcAfgAfuUfuUfaAfgAfasgsa     | 362 |
| AD-65135 | A-130236 | UfsasGfcAfcAfuUfuUfaUfaCfcAfaCfuAfl96   | 276 | A-130237 | usAfgUfuGfgUfaUfaaaUfuGhuGfcUfasgsu   | 363 |
| AD-65068 | A-129982 | UfsgsGfaAfuGhuGfGfcUfuUfgGhuGfgAfl96    | 277 | A-129983 | usCfscAfcCfaAfaCfcccAfcAfuUfcCfasusu  | 364 |
| AD-65148 | A-130256 | CfscsAfaUfgUfgGfuUfCfaUfaAfaAfl96       | 278 | A-130257 | usUfsuAfuUfuGfaUfgacCfaCfaUfuGfgsusu  | 365 |
| AD-65072 | A-129954 | CfsusGhuGhuGfgAfgGfgUfcAfcAfuAfl96      | 279 | A-129955 | usAfsuGfaGhuGfaCfcuUfcAfcAfcAfgsgsu   | 366 |
| AD-65146 | A-130224 | UfscsAfuCfuGfaAfaGfuGfgCfaCfcAfl96      | 280 | A-130225 | usGfgUfgUfgCfcAfcuuUfcAfgAfuGfasusu   | 367 |
| AD-65129 | A-130234 | CfscsAfcAfaUfuUfaUfaCfcAfaCfuUfuL96     | 281 | A-130235 | asAfcAfgUfuGfgUfaaaAfaUfuGhuGfgsusu   | 368 |
| AD-65064 | A-130012 | CfsasCfaAfgCfaAfuUfuAfuAfcCfaAfl96      | 282 | A-130013 | usUfsgGhuAfuAfaAfuUfgCfuUfgUfgsuse    | 369 |
| AD-65134 | A-130220 | AfsgsGfaAfuGhuGfGfcUfuUfgGhuGfgAfl96    | 283 | A-130221 | usCfscAfcCfaAfaCfcccAfcAfuUfcCfususu  | 370 |
| AD-65063 | A-129996 | GfscsAfcAfaUfuUfaUfaCfcAfaCfuGhuUfl96   | 284 | A-129997 | asAfcAfgUfuGfgUfaaaAfaUfuGhuGfcfsusu  | 371 |
| AD-65089 | A-129944 | CfsgsCfaUfuGhuUfgGfGfaGfgAfaCfaAfl96    | 285 | A-129945 | usUfsuUfgUfuCfcUfccaAfcAfaUfgCfsgsg   | 372 |
| AD-65069 | A-129998 | AfsasGfcAfcAfaUfuUfaUfaCfcAfaCfuAfl96   | 286 | A-129999 | usAfgUfuGfgUfaUfaaaUfuGhuGfcUfasgsu   | 373 |
| AD-65130 | A-130250 | GfsasCfaAfgCfaAfuUfuAfuAfcCfaAfl96      | 287 | A-130251 | usUfsgGhuAfuAfaAfuUfgCfuUfgUfcsuse    | 374 |
| AD-65147 | A-130240 | UfsusUfuAfcCfcGfGfGfaGfuUfgAfcUfuUfl96  | 288 | A-130241 | asAfsaGhuCfaAfcUfcccGfgGfuAfaAfasusu  | 375 |
| AD-65081 | A-130002 | AfsusUfuAfcCfcGfGfGfaGfuUfgAfcUfuUfl96  | 289 | A-130003 | asAfsaGhuCfaAfcUfcccGfgGfuAfaAfasusu  | 376 |
| AD-65154 | A-130258 | UfscsAfcAfaGfcAfcAfaUfuUfaUfaCfcAfl96   | 290 | A-130259 | usGfgUfaUfaAfaUfuUfuGfuGfuGfscsa      | 377 |

[0768]



표 5. 듀얼-글로 루시페라제<sup>®</sup> 분석을 사용한 인간 KLKB1 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | 10nM 평균 | 0.1nM 평균 | 10nM SD | 0.1nM_SD |
|-----------|---------|----------|---------|----------|
| AD-65077  | 15.04   | 36.85    | 1.97    | 0.94     |
| AD-65170  | 11.72   | 37.36    | 1.61    | 3.43     |
| AD-65103  | 11.77   | 40.29    | 1.72    | 2.58     |
| AD-65083  | 14.90   | 46.32    | 1.64    | 3.59     |
| AD-65087  | 14.83   | 47.05    | 0.93    | 3.15     |
| AD-65149  | 15.68   | 47.95    | 1.10    | 5.95     |
| AD-64652  | 17.40   | 48.15    | 0.98    | 2.10     |
| AD-65162  | 20.26   | 48.59    | 0.11    | 6.03     |
| AD-65153  | 13.45   | 49.10    | 0.80    | 3.51     |
| AD-65084  | 16.25   | 49.14    | 1.79    | 4.63     |
| AD-65099  | 14.44   | 49.82    | 2.09    | 1.40     |
| AD-65100  | 19.10   | 50.71    | 0.37    | 1.49     |
| AD-65090  | 18.90   | 50.81    | 1.95    | 7.82     |
| AD-65085  | 15.98   | 52.77    | 0.74    | 3.97     |
| AD-65062  | 16.20   | 54.87    | 0.06    | 3.28     |
| AD-65164  | 14.22   | 55.83    | 0.13    | 5.41     |
| AD-65139  | 14.30   | 56.04    | 0.82    | 4.47     |
| AD-65151  | 15.78   | 56.12    | 2.34    | 8.24     |
| AD-65158  | 22.09   | 56.30    | 2.11    | 4.24     |
| AD-65078  | 16.43   | 56.83    | 2.21    | 4.52     |
| AD-65161  | 20.86   | 56.93    | 1.98    | 2.35     |
| AD-65076  | 15.06   | 57.79    | 1.13    | 3.90     |
| AD-65093  | 18.51   | 58.48    | 1.65    | 2.72     |
| AD-65156  | 21.88   | 58.48    | 1.23    | 5.06     |
| AD-65059  | 23.66   | 59.20    | 2.39    | 9.41     |
| AD-65073  | 14.96   | 59.62    | 0.84    | 4.37     |
| AD-65074  | 20.38   | 59.64    | 1.70    | 4.26     |
| AD-65092  | 25.49   | 59.65    | 1.13    | 5.25     |
| AD-65097  | 16.10   | 59.84    | 1.05    | 6.04     |
| AD-65101  | 17.79   | 60.00    | 1.09    | 7.50     |
| AD-65131  | 26.32   | 60.83    | 3.13    | 4.22     |
| AD-65159  | 20.30   | 60.84    | 1.29    | 5.93     |
| AD-65150  | 26.14   | 60.87    | 2.74    | 5.87     |
| AD-65060  | 21.85   | 61.24    | 2.64    | 8.69     |
| AD-65098  | 21.82   | 61.42    | 1.59    | 2.06     |
| AD-65067  | 14.78   | 61.63    | 1.49    | 1.15     |
| AD-65065  | 30.49   | 61.91    | 1.08    | 3.88     |
| AD-65095  | 20.31   | 62.19    | 0.93    | 3.55     |
| AD-65126  | 22.68   | 62.58    | 2.00    | 3.65     |
| AD-65157  | 37.47   | 63.14    | 1.23    | 3.92     |

[0769]

|          |       |       |      |       |
|----------|-------|-------|------|-------|
| AD-65086 | 32.28 | 63.19 | 2.00 | 6.01  |
| AD-65167 | 26.43 | 63.54 | 1.61 | 3.80  |
| AD-65071 | 26.58 | 64.16 | 2.30 | 2.64  |
| AD-65066 | 22.13 | 64.20 | 1.26 | 3.77  |
| AD-65165 | 21.89 | 64.31 | 2.14 | 3.57  |
| AD-65132 | 21.03 | 64.52 | 2.67 | 2.21  |
| AD-65125 | 25.73 | 64.78 | 3.64 | 10.30 |
| AD-65091 | 35.66 | 65.28 | 3.85 | 0.92  |
| AD-65136 | 19.19 | 65.74 | 1.46 | 2.65  |
| AD-65137 | 28.04 | 65.76 | 1.12 | 4.54  |
| AD-65140 | 27.71 | 65.90 | 2.52 | 2.03  |
| AD-65128 | 24.33 | 66.14 | 3.88 | 6.36  |
| AD-65088 | 38.37 | 66.28 | 0.75 | 4.58  |
| AD-65160 | 25.02 | 66.42 | 1.10 | 2.11  |
| AD-65152 | 48.65 | 66.46 | 2.84 | 2.02  |
| AD-65133 | 14.03 | 66.60 | 1.79 | 1.76  |
| AD-65082 | 28.29 | 66.66 | 3.48 | 4.83  |
| AD-65094 | 26.65 | 66.78 | 0.56 | 1.41  |
| AD-65155 | 40.50 | 66.99 | 2.70 | 1.23  |
| AD-65163 | 35.04 | 67.16 | 3.15 | 4.42  |
| AD-65144 | 22.23 | 67.27 | 1.79 | 0.87  |
| AD-65096 | 36.47 | 67.31 | 2.64 | 1.97  |
| AD-65142 | 19.07 | 67.32 | 3.01 | 1.34  |
| AD-65141 | 15.21 | 67.58 | 1.60 | 3.45  |
| AD-65079 | 29.27 | 67.76 | 2.80 | 3.80  |
| AD-65102 | 30.46 | 68.54 | 2.45 | 1.65  |
| AD-65138 | 41.51 | 68.68 | 2.13 | 5.34  |
| AD-65075 | 16.72 | 69.00 | 1.04 | 1.14  |
| AD-65080 | 36.41 | 69.03 | 4.21 | 3.96  |
| AD-65145 | 34.78 | 69.34 | 2.61 | 2.95  |
| AD-65169 | 30.06 | 69.63 | 2.17 | 4.29  |
| AD-65061 | 41.00 | 70.18 | 4.34 | 3.71  |
| AD-65135 | 67.86 | 70.58 | 2.28 | 5.97  |
| AD-65068 | 30.14 | 71.51 | 3.78 | 4.08  |
| AD-65148 | 37.81 | 71.67 | 7.51 | 2.54  |
| AD-65072 | 43.46 | 71.73 | 1.45 | 6.71  |
| AD-65146 | 55.99 | 71.80 | 5.50 | 3.07  |
| AD-65129 | 34.09 | 71.81 | 1.22 | 2.86  |
| AD-65064 | 37.23 | 71.84 | 4.61 | 2.50  |
| AD-65134 | 34.90 | 71.86 | 3.14 | 2.91  |
| AD-65063 | 32.52 | 72.21 | 2.92 | 4.47  |
| AD-65089 | 34.88 | 73.21 | 0.07 | 0.46  |
| AD-65069 | 59.34 | 73.27 | 4.47 | 4.89  |
| AD-65130 | 38.52 | 73.89 | 1.69 | 2.78  |

[0770]

|          |       |       |      |      |
|----------|-------|-------|------|------|
| AD-65147 | 69.27 | 76.69 | 7.33 | 4.28 |
| AD-65081 | 55.75 | 77.78 | 4.77 | 5.96 |
| AD-65154 | 45.69 | 79.81 | 2.01 | 7.82 |

[0771]

표 6. 듀얼 클로 루시페라제<sup>®</sup> 분석을 사용한 마우스 KLKB1 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | 10 nM 평균 | 0.1 nM 평균 | 10nM SD | 0.1nM_SD |
|-----------|----------|-----------|---------|----------|
| AD-65077  | 8.67     | 44.09     | 0.45    | 0.12     |
| AD-65103  | 13.99    | 52.56     | 1.01    | 0.70     |
| AD-65087  | 11.03    | 55.15     | 0.53    | 0.44     |
| AD-65101  | 18.50    | 57.32     | 1.40    | 5.05     |
| AD-65151  | 13.94    | 58.04     | 0.90    | 1.91     |
| AD-65097  | 17.04    | 58.72     | 1.99    | 3.06     |
| AD-65170  | 25.69    | 59.35     | 1.72    | 3.72     |
| AD-65062  | 32.25    | 60.50     | 3.49    | 0.75     |
| AD-65064  | 34.48    | 61.67     | 1.44    | 0.10     |
| AD-65085  | 13.68    | 61.86     | 1.70    | 3.87     |
| AD-65063  | 17.43    | 61.92     | 1.12    | 2.56     |
| AD-65153  | 23.75    | 62.67     | 2.17    | 2.36     |
| AD-65089  | 30.93    | 62.79     | 0.75    | 2.15     |
| AD-65074  | 43.09    | 63.07     | 1.73    | 4.37     |
| AD-65067  | 18.02    | 63.49     | 2.41    | 2.86     |
| AD-65099  | 48.62    | 63.58     | 2.12    | 4.44     |
| AD-65091  | 67.51    | 64.14     | 8.48    | 2.38     |
| AD-65086  | 41.17    | 64.14     | 4.31    | 2.61     |
| AD-65059  | 75.31    | 64.20     | 2.59    | 3.27     |
| AD-65158  | 59.18    | 64.32     | 3.51    | 2.00     |
| AD-65095  | 65.59    | 64.35     | 6.12    | 5.81     |
| AD-65083  | 32.77    | 64.54     | 1.99    | 3.38     |
| AD-65169  | 66.29    | 64.54     | 3.45    | 4.37     |
| AD-65125  | 71.21    | 64.58     | 3.75    | 2.19     |
| AD-65141  | 34.27    | 64.65     | 2.11    | 5.10     |
| AD-65073  | 47.93    | 64.68     | 2.48    | 1.94     |
| AD-65142  | 49.73    | 64.74     | 4.36    | 5.42     |
| AD-65128  | 37.04    | 64.86     | 3.14    | 0.92     |
| AD-65075  | 34.53    | 65.38     | 3.98    | 1.48     |
| AD-65068  | 75.01    | 65.42     | 1.57    | 3.56     |
| AD-65148  | 54.43    | 65.52     | 3.04    | 1.57     |
| AD-65065  | 110.49   | 65.55     | 4.29    | 2.79     |
| AD-65071  | 54.17    | 65.62     | 3.09    | 2.92     |
| AD-65061  | 112.26   | 65.87     | 2.27    | 2.26     |
| AD-65060  | 63.69    | 65.90     | 5.04    | 0.97     |

[0772]

|          |        |       |      |      |
|----------|--------|-------|------|------|
| AD-65076 | 27.86  | 65.98 | 2.99 | 3.32 |
| AD-65098 | 51.86  | 66.08 | 3.95 | 6.10 |
| AD-64652 | 70.91  | 66.42 | 5.35 | 3.70 |
| AD-65154 | 65.58  | 66.44 | 3.77 | 1.79 |
| AD-65131 | 104.49 | 66.84 | 3.11 | 3.42 |
| AD-65152 | 46.64  | 66.91 | 2.11 | 2.46 |
| AD-65160 | 18.79  | 67.16 | 0.67 | 4.48 |
| AD-65133 | 23.73  | 67.16 | 1.62 | 3.56 |
| AD-65096 | 55.79  | 67.18 | 3.11 | 4.26 |
| AD-65163 | 62.97  | 67.20 | 4.28 | 0.88 |
| AD-65157 | 66.01  | 67.22 | 4.10 | 3.60 |
| AD-65092 | 51.19  | 67.53 | 3.56 | 1.95 |
| AD-65093 | 52.08  | 67.55 | 2.16 | 1.72 |
| AD-65130 | 57.52  | 67.76 | 6.66 | 1.12 |
| AD-65100 | 74.97  | 67.91 | 6.18 | 2.73 |
| AD-65102 | 63.88  | 67.94 | 2.90 | 2.22 |
| AD-65159 | 59.98  | 67.94 | 6.46 | 4.35 |
| AD-65165 | 62.31  | 67.95 | 1.86 | 3.06 |
| AD-65150 | 81.30  | 68.12 | 8.66 | 0.38 |
| AD-65164 | 34.95  | 68.44 | 0.63 | 3.58 |
| AD-65136 | 50.50  | 68.53 | 3.84 | 0.44 |
| AD-65161 | 71.46  | 68.64 | 3.85 | 1.88 |
| AD-65088 | 48.15  | 68.68 | 3.38 | 1.80 |
| AD-65134 | 68.99  | 68.91 | 2.75 | 1.56 |
| AD-65078 | 63.09  | 69.05 | 4.57 | 3.85 |
| AD-65129 | 18.28  | 69.24 | 1.92 | 0.72 |
| AD-65155 | 45.01  | 69.32 | 3.93 | 1.78 |
| AD-65079 | 47.09  | 69.38 | 0.79 | 3.42 |
| AD-65126 | 67.47  | 69.39 | 3.54 | 7.01 |
| AD-65144 | 65.85  | 69.71 | 2.58 | 4.73 |
| AD-65084 | 81.65  | 69.74 | 4.96 | 3.77 |
| AD-65162 | 74.13  | 69.80 | 5.71 | 3.24 |
| AD-65140 | 54.32  | 69.81 | 1.87 | 3.84 |
| AD-65139 | 46.64  | 69.97 | 6.00 | 2.50 |
| AD-65147 | 66.48  | 69.99 | 4.21 | 3.72 |
| AD-65069 | 67.61  | 70.00 | 2.85 | 2.74 |
| AD-65149 | 45.54  | 70.01 | 2.63 | 2.08 |
| AD-65072 | 73.76  | 70.21 | 3.59 | 1.93 |
| AD-65146 | 79.06  | 70.25 | 5.25 | 2.65 |
| AD-65145 | 41.44  | 70.43 | 1.00 | 3.89 |
| AD-65132 | 72.39  | 70.57 | 2.20 | 1.67 |
| AD-65090 | 112.31 | 70.73 | 6.67 | 2.16 |
| AD-65094 | 35.82  | 70.81 | 2.77 | 0.09 |
| AD-65066 | 75.47  | 70.83 | 3.28 | 4.93 |

[0773]

|          |        |       |      |      |
|----------|--------|-------|------|------|
| AD-65137 | 57.80  | 71.08 | 2.54 | 3.10 |
| AD-65081 | 62.66  | 71.12 | 4.17 | 6.09 |
| AD-65082 | 42.77  | 71.30 | 1.68 | 1.58 |
| AD-65138 | 72.87  | 71.49 | 1.82 | 2.34 |
| AD-65080 | 68.06  | 72.17 | 3.20 | 0.58 |
| AD-65167 | 73.30  | 72.47 | 5.89 | 3.39 |
| AD-65135 | 76.47  | 72.83 | 0.50 | 2.14 |
| AD-65156 | 104.49 | 73.62 | 4.93 | 2.80 |
| AD-65077 | 15.04  | 36.85 | 1.97 | 0.94 |
| AD-65170 | 11.72  | 37.36 | 1.61 | 3.43 |
| AD-65103 | 11.77  | 40.29 | 1.72 | 2.58 |

[0774]

[0775]

또한, 듀플렉스의 서브셋을 상기 기재된 바와 같이 듀얼-글로<sup>®</sup> 루시퍼라제 분석을 사용하여 인간 KLKB1 및 마우스 KLKB1 mRNA를 침묵화하기 위한 용량 반응에 대하여 분석하였다. 표기된 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세

포에서의 인간 KLKB1 스크린의 결과는 표 7에 나타나 있다. 표기된 KLKB1 iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 마우스 KLKB1 스크린의 결과는 표 8에 나타나 있다. 데이터는 제48시간에 음성 대조군에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 7. 듀얼-글로 루시페라제® 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 인간 KLKB1 용량 반응 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | IC50 (nM) |
|-----------|-----------|
| AD-65077  | 0.0004    |
| AD-65170  | 0.0084    |
| AD-65103  | 0.0344    |
| AD-65083  | 0.0704    |
| AD-65087  | 0.0593    |
| AD-65149  | 0.0854    |
| AD-64652  | 0.123     |
| AD-65162  | 0.1323    |
| AD-65153  | 0.0683    |
| AD-65084  | 0.0987    |
| AD-65099  | 0.0211    |

[0776]

표 8. 듀얼-글로 루시페라제® 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 마우스 KLKB1 용량 반응 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | IC50 (nM) |
|-----------|-----------|
| AD-65077  | 0.0083    |
| AD-65170  | 0.206     |
| AD-65103  | 0.1216    |
| AD-65083  | 1.2257    |
| AD-65087  | 0.1381    |
| AD-65149  | 36.5482   |
| AD-64652  | N/A       |
| AD-65162  | N/A       |
| AD-65153  | 0.4234    |
| AD-65084  | N/A       |
| AD-65099  | 246.7682  |

[0777]

### 실시예 3. F12 iRNA 합성

#### 시약 공급처

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

#### 전사물

#### siRNA 설계

인간 F12, "응고 인자 XII"를 표적으로 하는 siRNA의 세트(인간: NCBI refseqID NM\_000505; NCBI GeneID: 2161) 및 독성학-종 F12 오솔로그(사이노몰거스 원숭이: XM\_005558647, 마우스: NM\_021489; 랫트, NM\_0010140006)를 맞춤 R 및 파이션 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 F12 REFSEQ mRNA는 2060개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 인간 F12 mRNA(코딩 영역 및 3' UTR 함유)의 위치 50 내지 위치 2060(코딩 영역 및 3' UTR)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. F12 siRNA의 하위세트를 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 레서스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가의 하위세트를 마우스 및 랫트 F12 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤



파이선 스크립트를 플루트 포스 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 중 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 F12 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다.

[0784] 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 9에 나타나 있다. 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 10에 나타나 있다.

[0785] *siRNA 합성*

[0786] F12 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화합물질을 사용하여 머메이드 192 합성기(바이오오토메이션)에서 1  $\mu\text{mol}$  규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500 Å) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬)였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 씨모-피셔(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(중국)으로부터 수득하였다. 2'-F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세트오니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세트오니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세트오니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노)-메틸렌) 아미노-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켐진스(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 수득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프").

[0787] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오타이드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60°C에서 20분 동안 200  $\mu\text{l}$ 의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 웰 플레이트에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200  $\mu\text{l}$ 의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300  $\mu\text{l}$ 의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60°C에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ml의 아세트오니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80°C에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템에서 5 ml HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬쓰케어)을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도를 결정하였다.

[0788] F12 단일 가닥의 어닐링을 테칸 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀봉하고 100°C에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS에서 10  $\mu\text{M}$ 로 정규화시킨 다음, 시험관내 스크리닝 분석을 위해 제출하였다.

표 9. 비변형 F12 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 올리고 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'           | SEQ ID NO: | 안티센스 올리고 명칭 | 안티센스 서열 5'에서 3'            | NM_000505에서<br>의 위치 | SEQ ID NO: |
|------------|-----------|-------------------------|------------|-------------|----------------------------|---------------------|------------|
| AD-66186   | A-132464  | GGUGAGCUUGGAGUCAACACU   | 378        | A-132465    | AGUGUAGACUCCAAAGCUCACCAG   | 79_102              | 428        |
| AD-66157   | A-132406  | GAGCUUGGAGUACAACACUUA   | 379        | A-132407    | UAAAGUGUUGACUCCAAGCUCAC    | 82_105              | 429        |
| AD-66118   | A-132326  | CUUGGAGUCAACACUUCGAAU   | 380        | A-132327    | AUCGAAAGUGUUGACUCCAAGCU    | 85_108              | 430        |
| AD-66115   | A-132320  | UUGGAGUCAACACUUCGAAU    | 381        | A-132321    | AAUCGAAAAGUGUUGACUCCAAGC   | 86_109              | 431        |
| AD-66170   | A-132432  | AACACUUCGAAUCCACCUUA    | 382        | A-132433    | UAAAGUGGAAUCCGAAAAGUGUUGA  | 94_117              | 432        |
| AD-66166   | A-132424  | AGGAGCAUAAAGUACAAAAGCUA | 383        | A-132425    | UAGCUUUUGUACUUAUGCUCUUG    | 126_149             | 433        |
| AD-66173   | A-132438  | GAGCAUAAAGUACAAAAGCUGAA | 384        | A-132439    | UUCAGCUUUUGUACUUAUGCUCUCCU | 128_151             | 434        |
| AD-66177   | A-132446  | UAGUACAAAAGCUGAAGAGCA   | 385        | A-132447    | UGCUCUUCAGCUUUUGUACUUAUG   | 133_156             | 435        |
| AD-66161   | A-132414  | AAGUACAAAAGCUGAAGAGCAA  | 386        | A-132415    | UUGCUCUUCAGCUUUUGUACUUAU   | 134_157             | 436        |
| AD-66114   | A-132318  | UACCACAAAUGUACCCACAAA   | 387        | A-132319    | UUUGUGGUAACAUAUUGUGGUACA   | 218_241             | 437        |
| AD-66179   | A-132450  | CCACAAAUGUACCCACAAAGGA  | 388        | A-132451    | UCCUUUGGGGUACAUAUUGUGGUA   | 220_243             | 438        |
| AD-66160   | A-132412  | UACUGUUUGGAGCCCAAGAAA   | 389        | A-132413    | UUUCUUUGGGCUCCAACACAGUAUC  | 305_328             | 439        |
| AD-66171   | A-132434  | ACUGUUUGGAGCCCAAGAAA    | 390        | A-132435    | UUUCUUUGGGCUCCAACACAGUAU   | 306_329             | 440        |
| AD-66189   | A-132470  | CUGUUUGGAGCCCAAGAAAAGU  | 391        | A-132471    | ACUUUCUUUGGGCUCCAACACAGUA  | 307_330             | 441        |
| AD-66122   | A-132334  | GGAGCCCAAGAAAAGUGAAAAGA | 392        | A-132335    | UCUUUCACUUUCUUUGGGCUCCA    | 313_336             | 442        |
| AD-66176   | A-132444  | GAGCCCAAGAAAAGUGAAAAGAA | 393        | A-132445    | UUCUUUCACUUUCUUUGGGCUCCA   | 314_337             | 443        |
| AD-66125   | A-132340  | AGCCCAAGAAAAGUGAAAAGACA | 394        | A-132341    | UGUCUUUCACUUUCUUUGGGCUCC   | 315_338             | 444        |
| AD-66112   | A-132314  | GCCCAAGAAAAGUGAAAAGACCA | 395        | A-132315    | UGGUUUUCACUUUCUUUGGGCUC    | 316_339             | 445        |
| AD-66172   | A-132436  | CCCAAGAAAAGUGAAAAGACCAA | 396        | A-132437    | UUGGUUUUCACUUUCUUUGGGCU    | 317_340             | 446        |
| AD-66127   | A-132344  | CAAGAAAAGUGAAAAGACCAUUA | 397        | A-132345    | UAAUGGUUUUCACUUUCUUGGG     | 319_342             | 447        |
| AD-66162   | A-132416  | GAAAAGUGAAAAGACCACUGCAA | 398        | A-132417    | UUGCAGUGGUUUUCACUUUCUUU    | 322_345             | 448        |

|          |          |                        |     |          |                          |           |     |
|----------|----------|------------------------|-----|----------|--------------------------|-----------|-----|
| AD-66181 | A-132454 | AAAGUGAAAGACCACUGCAGA  | 399 | A-132455 | UCUGCAGUGGUCUUUCACUUUCU  | 323_346   | 449 |
| AD-66184 | A-132460 | UCACUGGAAACCACUGCCAGA  | 400 | A-132461 | UCUGGCAGUGGUUCCAGAGG     | 420_443   | 450 |
| AD-66182 | A-132456 | ACUGCCAGAAAGAGAAGUCU   | 401 | A-132457 | AGCACUUCUUUCUGGCAGUGG    | 432_455   | 451 |
| AD-66167 | A-132426 | CUGCCAGAAAGAGAAGUCUU   | 402 | A-132427 | AAGCACUUCUUUCUGGCAGUG    | 433_456   | 452 |
| AD-66165 | A-132422 | CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA  | 403 | A-132423 | UUCAAAGCACUUCUUUCUGGC    | 437_460   | 453 |
| AD-66155 | A-132402 | AGAAAGAGAAGUGCUUUGAGA  | 404 | A-132403 | UCUCAAGCACUUCUUUCUGG     | 438_461   | 454 |
| AD-66159 | A-132410 | AGUGCUUUGAGCCUCAGCUUA  | 405 | A-132411 | UAAAGCUGAGGCUCAAGACUUC   | 447_470   | 455 |
| AD-66168 | A-132428 | UUCCACAAGAAUGAGAUUGA   | 406 | A-132429 | UCAUAUCUCAUUCUUGUGGAAA   | 476_499   | 456 |
| AD-66185 | A-132462 | UCCACAAGAAUGAGAUUGGU   | 407 | A-132463 | ACCAUAUCUCAUUCUUGUGGAAA  | 477_500   | 457 |
| AD-66156 | A-132404 | CCACAAGAAUGAGAUUGGUA   | 408 | A-132405 | UACCAUAUCUCAUUCUUGUGGAA  | 478_501   | 458 |
| AD-66113 | A-132316 | AAGAAUGAGAUUGGUAUAGA   | 409 | A-132317 | UCUAUACCAUAUCUCAUUCUUGU  | 482_505   | 459 |
| AD-66188 | A-132468 | UGGUUAUAGAACUGAGCAAGCA | 410 | A-132469 | UGCUGCUCAGUUCUUAUACCAUA  | 494_517   | 460 |
| AD-66190 | A-132472 | GUUAUAGAACUGAGCAAGCAGA | 411 | A-132473 | UCUGCUUGCUCAGUUCUUAUACCA | 496_519   | 461 |
| AD-66180 | A-132452 | AUAGAACUGAGCAAGCAGCUA  | 412 | A-132453 | UAGCUGCUUGCUCAGUUCUUAUAC | 498_521   | 462 |
| AD-66117 | A-132324 | CCAGAUGCCAGUGCAAGGGUA  | 413 | A-132325 | UACCCUUGCACUGGCACUCUGGCC | 522_545   | 463 |
| AD-66169 | A-132430 | GCCAGUGCAAGGUCCUGAUA   | 414 | A-132431 | UAUCAGGACCCUUGCACUGGCAU  | 528_551   | 464 |
| AD-66174 | A-132440 | CAGUGCAAGGUCCUGAUGCA   | 415 | A-132441 | UGCAUCAGGACCCUUGCACUGGC  | 530_553   | 465 |
| AD-66175 | A-132442 | ACCAAGGCAAGCUGCUAUGAU  | 416 | A-132443 | AUCAUAGCAGCUUGCCUUGGUGU  | 683_706   | 466 |
| AD-66158 | A-132408 | CCAAGGCAAGCUGCUAUGAUA  | 417 | A-132409 | UAUCAUAGCAGCUUGCCUUGGUG  | 684_707   | 467 |
| AD-66119 | A-132328 | AGGCUUCAUUGCCACUCAUA   | 418 | A-132329 | UAUGAGUGGACAUAGAAGCCUAG  | 974_997   | 468 |
| AD-66187 | A-132466 | GGCUCGCAAGAGUCUGUCUU   | 419 | A-132467 | AAGACAGACUCUUGCGGAGCCGC  | 1131_1154 | 469 |
| AD-66163 | A-132418 | GCUCGCAAGAGUCUGUCUUA   | 420 | A-132419 | UAAGACAGACUCUUGCGGAGCCG  | 1132_1155 | 470 |
| AD-66116 | A-132322 | CCGCAAGAGUCUGUCUUCGAU  | 421 | A-132323 | AUCGAAGACAGACUCUUGCGGAG  | 1135_1158 | 471 |
| AD-66137 | A-132364 | GUUCGAGGGGCGUGAAGAAUA  | 422 | A-132365 | UAUUCUUCAGCCCCCUCGAACUG  | 1570_1593 | 472 |
| AD-66183 | A-132458 | GGAAGGCAAGAUUGUGUCCCA  | 423 | A-132459 | UGGGACACAAUCUUGCCUUCCAU  | 1956_1979 | 473 |

[0791]

|          |          |                        |     |          |                          |           |     |
|----------|----------|------------------------|-----|----------|--------------------------|-----------|-----|
| AD-66164 | A-132420 | AGGCAAGAUUGUGCCCAUUA   | 424 | A-132421 | UAAUGGGACACAACUUGCCUUC   | 1959_1982 | 474 |
| AD-66121 | A-132332 | AACUCAUAAAGUGCUUUGAA   | 425 | A-132333 | UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC  | 2017_2040 | 475 |
| AD-66126 | A-132342 | AAUAAAAGUGCUUUGAAAACGU | 426 | A-132343 | ACGUUUUCAAAAGCACUUUAUUGA | 2022_2045 | 476 |
| AD-66178 | A-132448 | AGUGCUUUGAAAAUGCUGAGA  | 427 | A-132449 | UCUCAGCAUUUUCAAAAGCACUUU | 2027_2050 | 477 |

표 10. 변형된 F12 서열

| 듀플렉스 명칭  | 센스 올리고 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'                          | SEQ ID NO: | 안티센스 올리고 명칭 | 안티센스 서열 5'에서 3'                       | SEQ ID NO: |
|----------|-----------|----------------------------------------|------------|-------------|---------------------------------------|------------|
| AD-66186 | A-132464  | GfsgsUfgAfgCfuUfgGfgGfuCfaAfcAfeUfL96  | 478        | A-132465    | asGfsuGfuUfgAfcUfcaaAfgCfuCfaCfesasg  | 528        |
| AD-66157 | A-132406  | GfsasGfcUfuGfgAfGfUfcAfaCfaCfuUfuAfL96 | 479        | A-132407    | usAfsaAfgUfgUfuGfauCfcAfaGfcUfcsasc   | 529        |
| AD-66118 | A-132326  | CfsusUfgGfaGfuCfAFAfcAfeUfuUfcGfaUfL96 | 480        | A-132327    | asUfscGfaAfaGfuGfugAfcUfcCfaAfgescu   | 530        |
| AD-66115 | A-132320  | UfsusGfgAfgUfcAfAfCfaCfuUfuCfGfAfUfL96 | 481        | A-132321    | asAfsuCfGfAfaAfgUfguuGfaCfuCfcAfagasc | 531        |
| AD-66170 | A-132432  | AfsasCfaCfuUfuCfGfAfUfUfcCfcUfuAfL96   | 482        | A-132433    | usAfsaGfgUfgGfaAfuegAfaAfgUfgUfsgsa   | 532        |
| AD-66166 | A-132424  | AfsgsGfaGfcAfuAfaGfUfAfcAfaAfgCfuAfL96 | 483        | A-132425    | usAfsgCfuUfuGfuaAfcuuAfuGfcUfcCfusug  | 533        |
| AD-66173 | A-132438  | GfsasGfcAfuAfaGfUfAfcAfaAfgCfuGfaAfL96 | 484        | A-132439    | usUfscAfgCfuUfuGfuaCfuAfuGfcUfcsesu   | 534        |
| AD-66177 | A-132446  | UfsasAfgUfaCfaAfAfGfcUfgAfaGfaGfcAfL96 | 485        | A-132447    | usGfscUfcUfuCfaGfuuUfgUfaCfuUfasug    | 535        |
| AD-66161 | A-132414  | AfsasGfuAfcAfaAfGfCfuGfaAfgAfgCfaAfL96 | 486        | A-132415    | usUfsgCfuCfuUfcAfgeuUfuGfuAfcUfisasu  | 536        |
| AD-66114 | A-132318  | UfsasCfcAfcAfaAfUfGfuAfcCfcAfcAfaAfL96 | 487        | A-132319    | usUfsuGfuGfgGfuAfcantUfuGfuGfgUfascsa | 537        |
| AD-66179 | A-132450  | CfscsAfcAfaAfuGfUfAfcCfcAfaGfgAfL96    | 488        | A-132451    | usCfseUfuGfuGfgGfuaeAfuUfuGfuGfgsusa  | 538        |
| AD-66160 | A-132412  | UfsasCfuGfuUfuGfGfAfgCfcCfaAfgAfaAfL96 | 489        | A-132413    | usUfsuCfuUfgGfgCfuceAfaAfcAfgUfiasuc  | 539        |
| AD-66171 | A-132434  | AfscsUfgUfuUfgGfAfgCfcAfaGfaAfaAfL96   | 490        | A-132435    | usUfsuUfcUfuGfgGfoucCfaAfaCfaGfisasu  | 540        |
| AD-66189 | A-132470  | CfsusGfuUfuGfgAfGfCfcCfaAfgAfaUfL96    | 491        | A-132471    | asCfsuUfuCfuUfgGfgeuCfcAfaAfcAfgsusa  | 541        |

|          |          |                                        |     |          |                                       |     |
|----------|----------|----------------------------------------|-----|----------|---------------------------------------|-----|
| AD-66122 | A-132334 | GfsgsAfgCfcCfaAfGfAfaAfgUfgAfaAfgAfl96 | 492 | A-132335 | usCfsuUfuCfaCfuUfuUfgGfgCfuCfcsasa    | 542 |
| AD-66176 | A-132444 | GfsasGfcCfcAfaGfaAfaGfuGfaAfaGfaAfl96  | 493 | A-132445 | usUfscUfuUfcAfcUfuneUfuGfgGfcUfcsesa  | 543 |
| AD-66125 | A-132340 | AfsgsCfcCfaAfgAfaAfgUfgAfaAfgAfcAfl96  | 494 | A-132341 | usGfsuCfuUfuCfaCfuUfuUfgGfgCfusesc    | 544 |
| AD-66112 | A-132314 | GfscsCfcAfaGfaAfaGfuGfaAfaGfaCfcAfl96  | 495 | A-132315 | usGfsgUfcUfuUfcAfcUfuUfgGfgGfcsusc    | 545 |
| AD-66172 | A-132436 | CfscsCfaAfgAfaAfgUfgAfaAfgAfcCfaAfl96  | 496 | A-132437 | usUfsgCfuCfuUfuCfaCfuUfuUfgGfgscsu    | 546 |
| AD-66127 | A-132344 | CfscsAfgAfaAfgUfgAfaAfgAfcCfaUfuAfl96  | 497 | A-132345 | usAfsaUfgGfuCfuUfuCfaCfuUfuUfgGfgsg   | 547 |
| AD-66162 | A-132416 | GfscsAfaGfuGfaAfaGfaCfcAfuUfgCfaAfl96  | 498 | A-132417 | usUfsgCfaAfuGfgUfuneUfcAfcUfuUfcsusu  | 548 |
| AD-66181 | A-132454 | AfscsAfgUfgAfaAfgAfcCfaUfuGfcAfgAfl96  | 499 | A-132455 | usCfsuGfcAfaUfgGfuUfuCfaCfuUfcsusu    | 549 |
| AD-66184 | A-132460 | UfscsAfcUfgGfaAfaGfaCfcAfcUfgCfcAfl96  | 500 | A-132461 | usCfsuGfgCfaGfuGfgUfcCfaGfuGfsgsg     | 550 |
| AD-66182 | A-132456 | AfscsUfgCfcAfgAfaAfgAfcAfaGfuGfcUfl96  | 501 | A-132457 | asGfscAfcUfuCfuCfuUfuUfgGfgCfaGfsgsg  | 551 |
| AD-66167 | A-132426 | CfscsGfcCfaGfaAfaGfaCfcUfuUfgCfuUfl96  | 502 | A-132427 | asAfgsCfaCfuUfcUfuneUfcUfgGfcAfgsug   | 552 |
| AD-66165 | A-132422 | CfscsGfaAfaGfaGfaGfaUfgCfuUfuGfaAfl96  | 503 | A-132423 | usUfscAfaAfgCfaCfuUfcUfuUfgsgsc       | 553 |
| AD-66155 | A-132402 | AfsgsAfaAfgAfaGfaAfaGfaUfuUfgAfgAfl96  | 504 | A-132403 | usCfsuCfaAfaGfaGfcAfcUfuCfuUfsgsg     | 554 |
| AD-66159 | A-132410 | AfsgsUfgCfuUfuGfaGfcCfuCfaGfcUfuAfl96  | 505 | A-132411 | usAfsaGfcUfgAfgGfcUfcAfaAfgCfaCfususc | 555 |
| AD-66168 | A-132428 | UfscsCfcAfcAfaGfaAfaGfaGfaUfaUfgAfl96  | 506 | A-132429 | usCfsaUfaUfcUfcAfcUfuGfuGfgAfasasa    | 556 |
| AD-66185 | A-132462 | UfscsCfaCfaAfgAfaUfgAfaUfuGfgUfl96     | 507 | A-132463 | asCfscAfuAfuCfuCfuUfuUfgUfgGfasasa    | 557 |
| AD-66156 | A-132404 | CfscsAfcAfaGfaAfaGfaGfaUfaUfgGfuAfl96  | 508 | A-132405 | usAfscCfaUfaUfcUfcUfuUfgGfgGfasasa    | 558 |
| AD-66113 | A-132316 | AfscsGfaAfuGfaGfaUfaUfgGfuAfuAfgAfl96  | 509 | A-132317 | usCfsuAfuAfcCfaUfaneUfcAfuUfcUfsgsu   | 559 |
| AD-66188 | A-132468 | UfsgsGfuAfuAfgAfaCfuGfaGfcAfaGfcAfl96  | 510 | A-132469 | usGfscUfuGfcUfcAfgUfuAfuAfcCfasusa    | 560 |
| AD-66190 | A-132472 | GfscsAfuAfgAfaCfuGfaGfcAfaGfcAfgAfl96  | 511 | A-132473 | usCfsuGfcUfuGfcUfcagUfuCfuAfuAfcscsa  | 561 |
| AD-66180 | A-132452 | AfscsAfgAfaCfuGfaGfcAfaGfcAfgCfuAfl96  | 512 | A-132453 | usAfgsCfuGfcUfuGfcAfcUfuCfuAfusasc    | 562 |
| AD-66117 | A-132324 | CfscsAfgAfuGfcCfaGfaGfcAfaGfgGfuAfl96  | 513 | A-132325 | usAfscCfcUfuGfcAfcUfgGfcAfuCfuGfsgsc  | 563 |
| AD-66169 | A-132430 | GfscsCfaGfuGfcAfaGfgGfuCfcUfgAfuAfl96  | 514 | A-132431 | usAfsuCfaGfgAfcCfenuGfcAfcUfgGfcsasu  | 564 |
| AD-66174 | A-132440 | CfscsGfuGfcAfaGfgGfuCfcUfgAfuGfcAfl96  | 515 | A-132441 | usGfscAfuCfaGfgAfcUfuGfcAfcUfgsgsc    | 565 |
| AD-66175 | A-132442 | AfscsCfaAfgGfcAfaGfcUfgCfuAfuGfaUfl96  | 516 | A-132443 | asUfscAfuAfgCfaGfcUfuGfgGfsgsu        | 566 |



|          |          |                                       |     |          |                                      |     |
|----------|----------|---------------------------------------|-----|----------|--------------------------------------|-----|
| AD-66158 | A-132408 | CfscsAfaGfgCfaAfgCfuGfcUfaUfgAfuAfl96 | 517 | A-132409 | usAfsuCfaUfaGfcAfgcuUfgCfcUfuGfgsug  | 567 |
| AD-66119 | A-132328 | AfsgsGfcUfuCfaUfgUfuCfcAfcUfcAfuAfl96 | 518 | A-132329 | usAfsuGfaGfuGfgGfacaUfgAfaGfcCfusag  | 568 |
| AD-66187 | A-132466 | GfsgsChuCfcGfcAfaGfgGfuChuGfuCfuUfl96 | 519 | A-132467 | asAfgsAfcAfgAfcUfcuuGfcGfgAfgCfsgsc  | 569 |
| AD-66163 | A-132418 | GfscsUfcCfcGfaAfgAfgUfcUfgUfuAfl96    | 520 | A-132419 | usAfsaGfaCfaGfaCfuUfgCfgGfaGfscsg    | 570 |
| AD-66116 | A-132322 | CfscsGfcAfaGfaGfuCfuGfuCfuUfcGfaUfl96 | 521 | A-132323 | asUfscGfaAfgAfcAfgacUfcUfuGfcGfgsug  | 571 |
| AD-66137 | A-132364 | GfscsUfcGfgGfgGfgGfcUfgAfaGfaAfuAfl96 | 522 | A-132365 | usAfsuUfcUfuCfaGfcccCfcUfcGfaAfcusg  | 572 |
| AD-66183 | A-132458 | GfsgsAfaGfgCfaAfgAfuUfgUfcCfcAfl96    | 523 | A-132459 | usGfsgGfaCfaAfaUfuUfgCfcUfuCfcsasu   | 573 |
| AD-66164 | A-132420 | AfsgsGfcAfaGfaUfuUfgGfuCfcCfaUfuAfl96 | 524 | A-132421 | usAfsaUfgGfgAfcAfaaUfcUfuGfcCfusuc   | 574 |
| AD-66121 | A-132332 | AfscsChuCfaAfuAfaAfgUfgChuUfuGfaAfl96 | 525 | A-132333 | usUfscAfaAfgCfaCfuUfuAfuUfgAfgUfusuc | 575 |
| AD-66126 | A-132342 | AfscsUfaAfaGfuGfuUfuUfgAfaAfcCfuUfl96 | 526 | A-132343 | asCfsgUfuUfuCfaAfaGfcAfcUfuUfaUfusga | 576 |
| AD-66178 | A-132448 | AfsgsUfgChuUfuGfaAfaAfuGfcUfgAfaAfl96 | 527 | A-132449 | usCfsuCfaGfaAfuUfuucAfaAfgCfaCfususu | 577 |

[0793]

[0794]

#### 실시예 4. F12 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝

[0795]

##### 세포 배양 및 트랜스펙션

[0796]

Hep3b 또는 일차 마우스 간세포(PMH)(MSCP10, 로트 번호 MC613)를 웰(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재 카탈로그 번호 13778-150)마다 4.9  $\mu$ l의 Opti-MEM + 0.1  $\mu$ l의 리포펙타민 RNAiMax를 웰마다 5  $\mu$ l의 siRNA 듀플렉스에 384-웰 플레이트 내로 첨가함으로써 트랜스펙션시키고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음,  $5 \times 10^3$  개의 세포를 함유하는 40  $\mu$ l의 DMEM(Hep3b)의 윌리엄(William's) E 배지(PMH)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 이전에 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0797]

단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 8회의 6-배 희석에 걸친 10 nM에서 36 fM까지의 최종 듀플렉스 농도 범위의 용량에 걸쳐 행하였다.

[0798]

##### DYNABEAD mRNA 분리 키트를 사용한 전체 RNA 분리:

[0799]

DYNABEAD(인비트로젠, 카탈로그 번호 61012)를 사용하여 바이오테크(BioTek)-EL406 플랫폼에서 자동화 프로토콜을 사용하여 RNA를 분리하였다. 약술하면, 50  $\mu$ l의 용해/결합 완충제 및 3  $\mu$ l의 자성 비드를 함유하는 25  $\mu$ l의 용해 완충제를 세포가 있는 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 전자기 진탕기에서 인큐베

이전시킨 다음, 자성 비드를 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드-결합된 RNA를 150  $\mu$ l의 세척 완충제 A로 2회 세척하고, 세척 완충제 B로 1회 세척하였다. 그 다음, 비드를 150  $\mu$ l의 용리 완충제로 세척하고, 재-포획하고, 상청액을 제거하였다.

- [0800] ABI 고 성능 cDNA 역전사 키트(어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 카탈로그 번호 4368813)를 사용한 cDNA 합성:
- [0801] 반응마다 1  $\mu$ l의 10X 완충제, 0.4  $\mu$ l의 25X dNTP, 1  $\mu$ l의 10x 랜덤 프라이머, 0.5  $\mu$ l의 역전사효소, 0.5  $\mu$ l의 RNase 억제제 및 6.6  $\mu$ l의 H<sub>2</sub>O를 함유하는 10  $\mu$ l의 마스터 믹스를 상기 기재된 바와 같이 분리된 RNA에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 혼합하고, 전자기 진탕기에서 실온에서 10분에 이어서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 플레이트를 81°C에서 8분 동안 인큐베이션시켰다.
- [0802] 리얼 타임 PCR:
- [0803] 2  $\mu$ l의 cDNA를 384 웰 플레이트(로슈(Roche) 카탈로그 번호 04887301001)에서 웰마다 0.5  $\mu$ l의 GAPDH 택맨(TaqMan) 프로브(Hs99999905\_m1 또는 4352339E), 0.5  $\mu$ l의 F12 프로브(Hs00166821 또는 Mm00491349) 및 5  $\mu$ l의 라이트사이클러(Lightcycler) 480 프로브 마스터 믹스(로슈 카탈로그 번호 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을  $\Delta\Delta$ Ct(RQ) 분석을 사용하여 라이트사이클러480 리얼 타임 PCR 시스템(로슈)을 사용하여 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 4가지 독립적인 트랜스펙션에서 시험하였다.
- [0804] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 리얼 타임 데이터를  $\Delta\Delta$ Ct 방법을 사용하여 분석하고, 10 nM의 AD-1955로 트랜스펙션된 세포 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행되는 분석으로 정규화시켰다. IC<sub>50</sub>을 XLFit을 사용하여 4 파라미터 펫트 모델을 사용하여 계산하고, AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 비-표적화 대조군 또는 나이브(naive) 세포로 정규화시켰다.
- [0805] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:
- [0806] 센스: cuuAcGcuGAGuACuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2343);
- [0807] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2344).
- [0808] 표 11은 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 12는 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 표 13은 표기된 마우스 F12 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 14는 표기된 인간 F12 iRNA로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 11. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

| 듀플렉스<br>식별번호 | 10nM<br>평균 | 0.1nM<br>평균 | 10nM<br>표준편차 | 0.1nM<br>표준편차 |
|--------------|------------|-------------|--------------|---------------|
| AD-66186     | 33.1       | 88.4        | 5.3          | 12.6          |
| AD-66157     | 62.2       | 85.3        | 9.6          | 13.2          |
| AD-66118     | 47.4       | 59.4        | 2.9          | 10.6          |
| AD-66115     | 54.8       | 73.9        | 4.8          | 3             |
| AD-66170     | 31.6       | 57.3        | 3.9          | 12.5          |
| AD-66166     | 74.7       | 88.8        | 14.3         | 15.8          |
| AD-66173     | 22.3       | 58.5        | 7.6          | 11.8          |
| AD-66177     | 52.9       | 86.7        | 6.9          | 6.3           |
| AD-66161     | 50.3       | 59.9        | 7.9          | 10            |
| AD-66114     | 42.1       | 82.3        | 5.3          | 8.5           |
| AD-66179     | 78.4       | 101.4       | 14.3         | 16.1          |
| AD-66160     | 45.4       | 82.3        | 13.4         | 18.5          |
| AD-66171     | 74.8       | 126.2       | 12.1         | 28.2          |
| AD-66189     | 49.3       | 78.1        | 16.6         | 9.1           |
| AD-66122     | 47.2       | 94.9        | 7.4          | 7.5           |
| AD-66176     | 42.7       | 69.4        | 5.2          | 7             |
| AD-66125     | 46         | 91.8        | 7.5          | 17.4          |
| AD-66112     | 60.4       | 136.8       | 11.4         | 14.4          |
| AD-66172     | 34.9       | 70.2        | 13.1         | 11.1          |
| AD-66127     | 39.5       | 73.3        | 8.5          | 12.4          |

[0809]

|          |       |       |      |      |
|----------|-------|-------|------|------|
| AD-66162 | 79.1  | 93.6  | 13   | 24.7 |
| AD-66181 | 59.8  | 101.7 | 1.2  | 5.4  |
| AD-66184 | 34    | 72.9  | 7.8  | 14.9 |
| AD-66182 | 47    | 101   | 8.8  | 7.9  |
| AD-66167 | 30.3  | 60.2  | 2.6  | 5.9  |
| AD-66165 | 44.3  | 63.2  | 11.4 | 22.3 |
| AD-66155 | 45.3  | 72.8  | 13.5 | 16.1 |
| AD-66159 | 49.6  | 98    | 8.4  | 31.2 |
| AD-66168 | 25.5  | 52.9  | 5.8  | 16.6 |
| AD-66185 | 40.8  | 81.7  | 3.8  | 11.5 |
| AD-66156 | 30.8  | 75.6  | 4.4  | 5.4  |
| AD-66113 | 42.1  | 76    | 8.1  | 5.9  |
| AD-66188 | 43.9  | 82.1  | 9.1  | 15.4 |
| AD-66190 | 40.2  | 74.9  | 9    | 8.3  |
| AD-66180 | 34.6  | 83.1  | 6.6  | 23.3 |
| AD-66117 | 48.9  | 108.1 | 4.1  | 9.5  |
| AD-66169 | 64.9  | 89.4  | 9.8  | 1.9  |
| AD-66174 | 55.4  | 107.6 | 7.9  | 23   |
| AD-66175 | 37.9  | 104.7 | 4    | 19.7 |
| AD-66158 | 55    | 107.3 | 14.7 | 31.7 |
| AD-66119 | 27.6  | 69.8  | 3.4  | 4.3  |
| AD-66187 | 53.3  | 105   | 19.6 | 9.6  |
| AD-66163 | 33.6  | 53.9  | 5.1  | 4.9  |
| AD-66116 | 33.9  | 57.4  | 10.4 | 12.6 |
| AD-66137 | 103.4 | 136.7 | 6.6  | 15.9 |
| AD-66183 | 36.5  | 91.9  | 8    | 12.7 |
| AD-66164 | 31.3  | 78.2  | 5.1  | 6.4  |
| AD-66121 | 26.5  | 72.1  | 2.7  | 18.3 |
| AD-66126 | 33.2  | 56.7  | 2.6  | 12.6 |
| AD-66178 | 51.1  | 72.1  | 6.3  | 16.5 |

[0810]

표 12. Hep3b 세포에서의 F12 용량 반응 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|--------------------------|
| AD-66170  | 0.085                    |
| AD-66173  | 0.244                    |
| AD-66176  | N/A                      |
| AD-66125  | N/A                      |
| AD-66172  | 0.398                    |
| AD-66167  | 0.457                    |
| AD-66165  | 0.058                    |
| AD-66168  | 0.657                    |
| AD-66163  | 0.481                    |
| AD-66116  | 0.089                    |
| AD-66126  | 0.086                    |

[0811]

표 13. 일차 마우스 간세포에서의 F12 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 식별<br>번호 | 10nM<br>평균 | 0.1nM<br>평균 | 10nM<br>STDEV | 0.1nM<br>STDEV |
|---------------|------------|-------------|---------------|----------------|
| AD-66186      | 93.1       | 102.6       | 2             | 6.6            |
| AD-66157      | 97.4       | 114.5       | 16.5          | 17             |
| AD-66118      | 65.9       | 93          | 11.6          | 11.9           |
| AD-66115      | 61.8       | 89          | 5.5           | 8.9            |
| AD-66170      | 88         | 98.5        | 11.7          | 8.4            |
| AD-66166      | 106.8      | 98.5        | 8.8           | 5.2            |
| AD-66173      | 106.8      | 106         | 11.2          | 14.8           |
| AD-66177      | 87.5       | 103         | 3.6           | 3.2            |
| AD-66161      | 94.4       | 103.1       | 7             | 15.9           |
| AD-66114      | 38.6       | 79.1        | 4.1           | 5              |
| AD-66179      | 71.1       | 105.7       | 6.8           | 18.2           |
| AD-66160      | 14.6       | 106.8       | 1.2           | 8.7            |
| AD-66171      | 17.7       | 102.5       | 2.3           | 6.1            |
| AD-66189      | 9.1        | 90.2        | 1.3           | 6.1            |
| AD-66122      | 14.4       | 95.7        | 0.7           | 13.9           |
| AD-66176      | 10.9       | 85.8        | 2.1           | 4.6            |
| AD-66125      | 12.6       | 80.5        | 2.1           | 6.2            |
| AD-66112      | 19.1       | 82          | 7.2           | 3.5            |
| AD-66172      | 4.2        | 75.3        | 0.4           | 6.7            |
| AD-66127      | 7.4        | 48.4        | 3.7           | 7.3            |
| AD-66162      | 3.9        | 30.6        | 1.9           | 4.9            |

[0812]



|          |       |       |      |      |
|----------|-------|-------|------|------|
| AD-66181 | 7.2   | 69.2  | 0.9  | 4.1  |
| AD-66184 | 93.6  | 110.9 | 4.1  | 6.8  |
| AD-66182 | 13.4  | 89.9  | 1.3  | 2    |
| AD-66167 | 4.8   | 55.5  | 0.5  | 2.6  |
| AD-66165 | 2.1   | 18.7  | 0.3  | 3.6  |
| AD-66155 | 5.7   | 48    | 0.7  | 5.1  |
| AD-66159 | 7.2   | 88.7  | 0.5  | 3.7  |
| AD-66168 | 65.6  | 105.6 | 1.6  | 11.3 |
| AD-66185 | 96    | 108.9 | 3.1  | 16   |
| AD-66156 | 56.8  | 107.2 | 3.5  | 8.8  |
| AD-66113 | 72.8  | 88.7  | 4.8  | 5.5  |
| AD-66188 | 117.5 | 95.5  | 17.3 | 4.9  |
| AD-66190 | 118.3 | 96.5  | 5.8  | 8.4  |
| AD-66180 | 121.4 | 109.3 | 15.2 | 6.6  |
| AD-66117 | 72.3  | 89.1  | 7.4  | 8.5  |
| AD-66169 | 89.4  | 103.7 | 8.8  | 4.2  |
| AD-66174 | 92    | 103.4 | 18.1 | 8.4  |
| AD-66175 | 89.5  | 112.9 | 13.7 | 8.9  |
| AD-66158 | 103.9 | 105.3 | 11.5 | 15.2 |
| AD-66119 | 66.5  | 92    | 8.9  | 9    |
| AD-66187 | 109.1 | 107   | 16.4 | 10.3 |
| AD-66163 | 89.9  | 106   | 6.8  | 6.1  |
| AD-66116 | 69.8  | 97    | 8.2  | 10.6 |
| AD-66137 | 17.6  | 94.1  | 2.1  | 8.7  |
| AD-66183 | 100.1 | 109.6 | 7.6  | 8.4  |
| AD-66164 | 84    | 98.8  | 10.2 | 9.8  |
| AD-66121 | 2.5   | 30.5  | 0.4  | 3.2  |
| AD-66126 | 4.1   | 22.3  | 0.3  | 2.3  |
| AD-66178 | 79.6  | 112.8 | 6.8  | 16.5 |

[0813]

표 14. 일차 마우스 간세포에서의 F12 용량 반응 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|--------------------------|
| AD-66170  | N/A                      |
| AD-66173  | N/A                      |
| AD-66176  | 3.571                    |
| AD-66125  | 14.962                   |
| AD-66172  | 1.104                    |
| AD-66167  | 1.013                    |
| AD-66165  | 0.231                    |
| AD-66168  | N/A                      |
| AD-66163  | N/A                      |
| AD-66116  | N/A                      |
| AD-66121  | 0.119                    |
| AD-66126  | 0.045                    |

[0814]

- [0815] 실시예 5. KNG1 siRNA 합성
- [0816] 시약 공급처
- [0817] 시약 공급처가 구체적으로 본 명세서에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 취득될 수 있다.
- [0818] 전사물
- [0819] siRNA 설계
- [0820] 인간 KNG1, "키니노젠 1"을 표적으로 하는 siRNA의 세트(인간: NCBI refseqID NM\_001166451; NCBI GeneID: 3827) 및 독성학-종 KNG1 오솔로그(사이노몰거스 원숭이: XM\_005545463; 마우스: NM\_001102409; 랫트, NM\_012696)를 맞춤 R 및 파이선 스크립트를 사용하여 설계하였다. 인간 NM\_001166451 REFSEQ mRNA는 2035개 염기의 길이를 갖는다. siRNA 세트 설계에 대한 근거 및 방법은 하기와 같다: 위치 235 내지 위치 2035(코딩 영역 및 3' UTR)의 모든 잠재적인 19mer siRNA에 대하여 예측되는 효능을 다수의 척추동물 유전자를 표적으로 하는 20,000가지 초과 별개의 siRNA 설계의 데이터에 기초하여 mRNA 낙다운의 직접적인 척도를 예측하는 선형 모델을 사용하여 결정하였다. KNG1 siRNA의 하위세트를 인간 및 사이노몰거스 원숭이 간에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. 추가의 하위세트를 마우스 및 랫트 KNG1 오솔로그에 완벽하게 또는 거의-완벽하게 일치하게 설계하였다. siRNA의 각 가닥에 있어서, 맞춤 파이선 스크립트를 플루트 포스 검색에서 사용하여 siRNA와 표적 종 전사체 내의 모든 잠재적인 정렬 간의 미스매치 수와 위치를 측정하였다. 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 2 내지 9로 정의되는 씨드 영역 및 본 명세서에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 위치 10 내지 11로 정의되는 siRNA의 절단 부위 내의 미스매치에 추가의 가중치를 제공하였다. 미스매치에 대한 상대적 가중치는 씨드 미스매치에 대하여 2.8, 절단 부위 미스매치에 대하여 1.2 및 안티센스 위치 19까지의 다른 위치에서의 미스매치에 대하여 1이었다. 제1 위치의 미스매치를 무시하였다. 특이성 점수를 각각의 가중된 미스매치의 값을 합산함으로써 각각의 가닥에 대하여 계산하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 안티센스 점수가 3.0 이상인 siRNA가 선호되며, 예상 효능은 NM\_001166451 전사물의 70% 이상의 낙다운이었다.
- [0821] 비변형 KNG1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 15에 나타나 있다. 변형된 KNG1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 16에 나타나 있다.
- [0822] siRNA 합성
- [0823] KNG1 siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화합물질을 사용하여 머메이드 192 합성기(바이오오토메이션)에서 1  $\mu$ mol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤 GalNAc 리간드가 로딩된 조절형 포어 유리(500° A) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬)였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 데옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(중국)으로부터 취득하였다. 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 기타 변형을 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 도입하였다. 3' GalNAc 컨쥬게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)을 활성화제(아세토니트릴 중 0.6 M)로서 사용하여 모든 포스포르아미디트(아세토니트릴 중 100 mM)에 대한 커플링 시간은 5분이었다. 포스포로티오에이트 결합을 무수 아세토니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켈진스(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 취득)의 50 mM 용액을 사용하여 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. 모든 서열을 DMT 기의 최종의 제거와 함께 합성하였다("DMT 오프").
- [0824] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오타이드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60°C에서 20분 동안 200  $\mu$ l의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 웰 플레이트에서 탈보호시켰다. tert-부틸 디메틸 실릴(TBDMS) 기로 보호된 2' 리보 잔기(2'-OH)를 함유하는 서열에 있어서, 제2 단계 탈보호를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로 플루오라이드) 시약을 사용하여 수행하였다. 메틸아민 탈보호 용액에, 200  $\mu$ l의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300  $\mu$ l의 TEA.3HF 시약을 첨가하고, 용액을 60°C에서 추가 20분 동안 인큐베이션시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 ml의 아세토니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80°C에서 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템에서 5 ml HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬스케어)을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도

를 결정하였다.

[0825]

KNG1 단일 가닥의 어닐링을 테칸 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀 봉하고 100℃에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS 중 10 μM로 정규화시킨 다음, 시험관내 스크리닝 분석을 위해 제출하였다.

표 15. KNG1 비변형 서열

| 듀플렉스 명칭  | 센스 올리고 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'          | SEQ ID NO: | 안티센스 올리고 명칭 | 안티센스 서열 5'에서 3'          | SEQ ID NO: | NM_001166451에서 의 위치 |
|----------|-----------|------------------------|------------|-------------|--------------------------|------------|---------------------|
| AD-66259 | A-132506  | GAGGAAUUGACUGCAAUGAA   | 578        | A-132507    | UUCAUUGCAGCAAAUUUCCCGG   | 647        | 301_324             |
| AD-66261 | A-132510  | CACGUUUUUAUCCCUCAAGUA  | 579        | A-132511    | UACUUGAAGGAAUAAACGUGUC   | 648        | 438_461             |
| AD-66262 | A-132512  | UACCUACUCAAUUGUGCAAAA  | 580        | A-132513    | UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU  | 649        | 822_845             |
| AD-66263 | A-132514  | CUUCUAUUUCAAAGAUUGACA  | 581        | A-132515    | UGUCAAUCUUGAAAUAGAAAAGUU | 650        | 1118_1141           |
| AD-66260 | A-132508  | AACCACAUUUCCCAAGGAAAA  | 582        | A-132509    | UUUCCUUGGAAACAUUGGUUUC   | 651        | 1206_1229           |
| AD-66341 | A-132670  | AAUAAAAGAAACAACUGU     | 583        | A-132671    | ACAGUUGUUCUUCUUUAUUUC    | 652        | 1416_1439           |
| AD-66345 | A-132678  | AGAAGAAACAACUGUAAGUCA  | 584        | A-132679    | UGACUUAACAGUUGUUCUUCUUU  | 653        | 1422_1445           |
| AD-66328 | A-132644  | CGGGAUUCAGGAAAGAACA    | 585        | A-132645    | UUGUUCUUUCCUGAAUCCCGCU   | 654        | 1480_1503           |
| AD-66317 | A-132622  | GGGAUUCAGGAAAGAACA     | 586        | A-132623    | UUUUGUUCUUUCCUGAAUCCCGC  | 655        | 1481_1504           |
| AD-66333 | A-132654  | GGAUUCAGGAAAGAACAAGA   | 587        | A-132655    | UCCUUGUUCUUUCCUGAAUCCCG  | 656        | 1482_1505           |
| AD-66338 | A-132664  | GAUUCAGGAAAGAACAAGGA   | 588        | A-132665    | UCCUUGUUCUUUCCUGAAUCC    | 657        | 1483_1506           |
| AD-66343 | A-132674  | AUUCAGGAAAGAACAAGGGA   | 589        | A-132675    | UCCUUGUUCUUUCCUGAAUCC    | 658        | 1484_1507           |
| AD-66319 | A-132626  | AAACAUGAACGUGACCAAGGA  | 590        | A-132627    | UCCUUGGUCACGUCAUGUUUAU   | 659        | 1567_1590           |
| AD-66346 | A-132680  | CACGAACAACAGCAUGGUCUU  | 591        | A-132681    | AAGACCAUGCUGUUGUUCGUGUC  | 660        | 1624_1647           |
| AD-66329 | A-132646  | GGUUCUUGGUAUGGACAUAAA  | 592        | A-132647    | UUUAUGUCCAUGACCAAGACCAU  | 661        | 1639_1662           |
| AD-66270 | A-132528  | CUUGGUCAUGGACAUAAAGUUA | 593        | A-132529    | UAAAUUUAUGUCCAUGACCAAGAC | 662        | 1642_1665           |
| AD-66279 | A-132546  | UUGGUCAUGGACAUAAAGUUA  | 594        | A-132547    | UGAACUUAUUGUCCAUGACCAAGA | 663        | 1643_1666           |
| AD-66273 | A-132534  | GGUCAUGGACAUAAAGUCAA   | 595        | A-132535    | UUUGAACUUAUGUCCAUGACCAA  | 664        | 1645_1668           |
| AD-66264 | A-132516  | AUGGACAUAAAGUCAAACUUA  | 596        | A-132517    | UAAAGUUUGAACUUAUGUCCAUGA | 665        | 1649_1672           |
| AD-66342 | A-132672  | GGACAUAAAGUCAAACUUGAU  | 597        | A-132673    | AUCAAGUUUGAACUUAUGUCCA   | 666        | 1651_1674           |
| AD-66278 | A-132544  | CAUAAGUUCAACUUGAUGAU   | 598        | A-132545    | AUCACAAGUUUGAACUUAUGUC   | 667        | 1654_1677           |

[0826]

[0827]

|          |          |                         |     |          |                           |     |           |
|----------|----------|-------------------------|-----|----------|---------------------------|-----|-----------|
| AD-66277 | A-132542 | AUAAGUUCAAACUUGAUGAUA   | 599 | A-132543 | UAUCAUCAAGUUUGAACUUAUGU   | 668 | 1655_1678 |
| AD-66267 | A-132522 | UUCAAACUUGAUGAUGAUCUU   | 600 | A-132523 | AAGAUCAUCAUAGUUUGAACU     | 669 | 1660_1683 |
| AD-66325 | A-132638 | UCAACUUGAUGAUGAUCUUA    | 601 | A-132639 | UAAGAUCAUCAUAGUUUGAAC     | 670 | 1661_1684 |
| AD-66320 | A-132628 | AACUUGAUGAUGAUCUUGAAA   | 602 | A-132629 | UUUCAAGAUCAUCAUCAAAGUUUG  | 671 | 1664_1687 |
| AD-66336 | A-132660 | GUCCUUGACCAUGGACAUAAA   | 603 | A-132661 | UUUAUGUCCAUGGUCUAAAGGACAU | 672 | 1699_1722 |
| AD-66280 | A-132548 | GACCAUGGACAUAAAGCAUAAA  | 604 | A-132549 | UUUAUGCUUAUGUCCAUGGUCAA   | 673 | 1705_1728 |
| AD-66272 | A-132532 | AUGGACAUAAAGCAUAAAGCAUA | 605 | A-132533 | UAUGCUUAUGCUUAUGUCCAUGG   | 674 | 1709_1732 |
| AD-66275 | A-132538 | GAAUGGAAAGCACAAUGGUUA   | 606 | A-132539 | UAACCAUUGUGCUUUCCAUCUU    | 675 | 1767_1790 |
| AD-66348 | A-132684 | GAAAGCACAAUGGUUGGAAAA   | 607 | A-132685 | UUUCCAACCAUUGUGCUUUCCA    | 676 | 1772_1795 |
| AD-66340 | A-132668 | AAGCACAAUGGUUGGAAAAACA  | 608 | A-132669 | UGUUUCCAACCAUUGUGCUUUUC   | 677 | 1774_1797 |
| AD-66330 | A-132648 | AUGGUUGGAAAAACAGAGCAUU  | 609 | A-132649 | AAUGCUUCUUIUUCCAACCAUUG   | 678 | 1781_1804 |
| AD-66306 | A-132600 | GGUUGGAAAAACAGAGCAUUUA  | 610 | A-132601 | UAAAUGCUUCUUIUUCCAACCAU   | 679 | 1783_1806 |
| AD-66322 | A-132632 | AUUUGGCAAGCUUCUCUGAAA   | 611 | A-132633 | UUUCAGAGAGCGUUGCCAAUUGC   | 680 | 1799_1822 |
| AD-66274 | A-132536 | UCUUCUGAAGACAGUACUACA   | 612 | A-132537 | UGUAGUACUGUCUUCAGAAAGAGC  | 681 | 1810_1833 |
| AD-66271 | A-132530 | CAGAGUAGACGAUUGGAUA     | 613 | A-132531 | UAUCCAUCUGUACACUCUCUGUA   | 682 | 1975_1998 |
| AD-66339 | A-132666 | CUUUCAUUUAACCCAAUAUCA   | 614 | A-132667 | UGAUUUUGGGUUAAAUGAAAGGC   | 683 | 2023_2046 |
| AD-66276 | A-132540 | UUUCAUUUAACCCAAUAUCA    | 615 | A-132541 | UUUGAUUUUGGGUUAAAUGAAAGG  | 684 | 2024_2047 |
| AD-66281 | A-132550 | UUUAAACCCAAUUCAGAUUUU   | 616 | A-132551 | AAAAUCUGAUUUUGGGUUAAAUG   | 685 | 2029_2052 |
| AD-66313 | A-132614 | UUAAACCCAAUUCAGAUUUUA   | 617 | A-132615 | UAAAUCUGAUUUUGGGUUAAAUG   | 686 | 2030_2053 |
| AD-66307 | A-132602 | GUUGCUAUGGGUUAUUUCUUUA  | 618 | A-132603 | UAAAGAAUACCCAUAGCCACUU    | 687 | 2172_2195 |
| AD-66309 | A-132606 | UUUCUUUCAUACUUUAUUUAAA  | 619 | A-132607 | UUUAAUAAAGUAUAAAAGAAUA    | 688 | 2185_2208 |
| AD-66316 | A-132620 | UUUCUUUCAUACUUUAUUUAAA  | 620 | A-132621 | UUUUAAUAAAGUAUAAAAGAAAU   | 689 | 2186_2209 |
| AD-66321 | A-132630 | UCUUUCAUACUUUAUUUAAAGU  | 621 | A-132631 | ACUUUAAUAAAAGUAUAAAAGAAA  | 690 | 2187_2210 |
| AD-66323 | A-132634 | UUCAUACUUUAUUUAAAGUAUA  | 622 | A-132635 | UAUACUUUUAUAAAAGUAUAAAG   | 691 | 2190_2213 |
| AD-66315 | A-132618 | CUUUAAUAAAGUAUCAUAUA    | 623 | A-132619 | UAUAUUGAUACUUUAUAAAAGUA   | 692 | 2196_2219 |

|          |          |                         |     |          |                          |     |           |
|----------|----------|-------------------------|-----|----------|--------------------------|-----|-----------|
| AD-66268 | A-132524 | UUUAUUAAAGUAUCAAUAUCA   | 624 | A-132525 | UGAUUUUGAUACUUUAAUAAGU   | 693 | 2197_2220 |
| AD-66332 | A-132652 | AAGUAUCAUAUCCUCUCUA     | 625 | A-132653 | UAGAGGGGAUAUUGAUACUUUA   | 694 | 2204_2227 |
| AD-66303 | A-132594 | CAUUGUCCAGAUGAAAUAUA    | 626 | A-132595 | UAUAUUUUAUCUGGACAUGGA    | 695 | 2225_2248 |
| AD-66334 | A-132656 | AUGAAAUAUCCUGAUAAAU     | 627 | A-132657 | AUUUAUCAGGAUAUUUUAUCU    | 696 | 2235_2258 |
| AD-66331 | A-132650 | UCUCCACGGACUGCAUAAAAU   | 628 | A-132651 | AUUUAUGCAGUCCGUGGAGACU   | 697 | 2327_2350 |
| AD-66326 | A-132640 | CACGGACUGCAUAAAAUUGUA   | 629 | A-132641 | UACAAUUUUUGCAGUCCGUGGA   | 698 | 2331_2354 |
| AD-66312 | A-132612 | CUGCAUUGGCUUCUCUGAU     | 630 | A-132613 | UAUCAGAGAAAGCAAUUUGCAGCA | 699 | 2441_2464 |
| AD-66304 | A-132596 | UGAUAAACAAUAUGUACCUUA   | 631 | A-132597 | UAAGGUACAUAUUUGUUUAUCAGA | 700 | 2457_2480 |
| AD-66324 | A-132636 | UACCUUACAACAUAUGUCAUA   | 632 | A-132637 | UAUGACAUUUGUUGUAAGGUACA  | 701 | 2471_2494 |
| AD-66266 | A-132520 | UACAACAUAUGUCAUGAAUUU   | 633 | A-132521 | AAAUCAUGACAUUUGUUGUAAG   | 702 | 2476_2499 |
| AD-66311 | A-132610 | AUUCUUGUCAUUCUUAAUAAA   | 634 | A-132611 | UUUAUUAAAGAAUGACAAGAAUCU | 703 | 2507_2530 |
| AD-66335 | A-132658 | UUUUGUCAUUCUUAAUAAAA    | 635 | A-132659 | UUUUUUAAAGAAUGACAAGAAUC  | 704 | 2508_2531 |
| AD-66344 | A-132676 | UCUUGUCAUUCUUAAUAAACU   | 636 | A-132677 | AGUUUAUUAAAGAAUGACAAGAAU | 705 | 2509_2532 |
| AD-66305 | A-132598 | AUUUGAAUGUGUGAAAAUA     | 637 | A-132599 | UAUUUUCACACACAUUCAAAUAC  | 706 | 2542_2565 |
| AD-66318 | A-132624 | GAAUGUGUGUGAAAAUAAGGA   | 638 | A-132625 | UCCUUUUUUUCACACACAUUCAA  | 707 | 2546_2569 |
| AD-66308 | A-132604 | AUGUGUGUGAAAAUAAGGGAA   | 639 | A-132605 | UUCCCUUUUUUUCACACACAUUC  | 708 | 2548_2571 |
| AD-66327 | A-132642 | GUGUGUGAAAAUAAGGGAAAGU  | 640 | A-132643 | ACUCCCUUAUUUUUCACACACAU  | 709 | 2550_2573 |
| AD-66337 | A-132662 | GUGUGAAAAUAAGGGAAAGUCA  | 641 | A-132663 | UGACUUCCCUUAUUUUUCACACAC | 710 | 2552_2575 |
| AD-66347 | A-132682 | UGUGAAAAUAAGGGAAAGUCA   | 642 | A-132683 | UUGACUUCCCUUAUUUUUCACACA | 711 | 2553_2576 |
| AD-66269 | A-132526 | GUGAAAAUAAGGGAAAGUCAAA  | 643 | A-132527 | UUUGACUUCCCUUAUUUUUCACAC | 712 | 2554_2577 |
| AD-66314 | A-132616 | AAUAAGGGAAAGUCAAGAGAUU  | 644 | A-132617 | AAUCUUUGACUUCUCCCUUAUUUU | 713 | 2559_2582 |
| AD-66265 | A-132518 | GGGAAGUCAAGAGAUUAAUA    | 645 | A-132519 | UAUUUAUCUUCUUGACUUCUCCU  | 714 | 2564_2587 |
| AD-66310 | A-132608 | UAAAUUGCUGAACUU/UUUAAUA | 646 | A-132609 | UAUUAAUAAGUUCAGCAUUUAAU  | 715 | 2579_2602 |



표 16. KNG1 변형된 서열

| 듀플렉스 명칭  | 센스 올리고 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'                            | SEQ ID NO: | 안티센스 올리고 명칭 | 안티센스 서열 5'에서 3'                        | SEQ ID NO: |
|----------|-----------|------------------------------------------|------------|-------------|----------------------------------------|------------|
| AD-66259 | A-132506  | GfsasGfgAfaAfuUfGfAfcUfgCfaAfuGfaAFL96   | 716        | A-132507    | usUfscAfuUfgCfaGfueaAfuUfuCfcUfcsgeg   | 785        |
| AD-66261 | A-132510  | CfsasCfGfUfuUfuAUfUfCfUfCfaAfuAFL96      | 717        | A-132511    | usAfsceUfuGfaAfgGfaauAfaAfaCfGfUfgsusc | 786        |
| AD-66262 | A-132512  | UfsasCfcUfaCfuCFaFAfuUfgUfgCfaAfaAFL96   | 718        | A-132513    | usUfsuUfgCfaCfaAfuugAfgUfaGfgUfasasu   | 787        |
| AD-66263 | A-132514  | CfsusUfuChuAfuUfUfGfaAfgAfuUfgAfcAFL96   | 719        | A-132515    | usGfsuCfaAfuChuUfgaaAfuAfgAfaAfgsusu   | 788        |
| AD-66260 | A-132508  | AfsasCfcAfcAfuGfUfUfCfaAfgCfaAfaAFL96    | 720        | A-132509    | usUfsuUfcCfuUfgGfaaeAfuGfuGfgUfususc   | 789        |
| AD-66341 | A-132670  | AfsasUfaAfaAfgAFAfGfaAfaCfaAfcUfgUfL96   | 721        | A-132671    | asCfsaGfuUfgUfuUfcauUfcuUfuUfaUfususc  | 790        |
| AD-66345 | A-132678  | AfsasAfaGfaAfaCFaFAfcUfgUfaAfgUfcAFL96   | 722        | A-132679    | usGfsaChuUfaCfaCfuugUfuUfcUfuChuusu    | 791        |
| AD-66328 | A-132644  | CfsasGfgAfuUfcAfgGfaAfaAfgAfaAFL96       | 723        | A-132645    | usUfsgUfuChuUfuUfcauGfaAfuCfcCfsgcsu   | 792        |
| AD-66317 | A-132622  | GfsasGfaUfuCfaGfGfaAfaGfaAfcAfaAFL96     | 724        | A-132623    | usUfsuGfuUfcUfuUfuceUfgAfaUfcCfcsesc   | 793        |
| AD-66333 | A-132654  | GfsasAfuUfcAfgGfaAfaAfaAfaCfaAfgAFL96    | 725        | A-132655    | usCfsuUfgUfuChuUfuceCfuGfaAfuCfcsescg  | 794        |
| AD-66338 | A-132664  | GfsasUfuCfaGfgAFAfaGfaAfaAfaGfgAFL96     | 726        | A-132665    | usCfscUfuGfuUfcUfuuuUfcUfgAfaUfcsesc   | 795        |
| AD-66343 | A-132674  | AfsusUfcAfgGfaAFAfaAfaCfaAfgGfgAFL96     | 727        | A-132675    | usCfscChuUfgUfuChuUfcCfuGfaAfuuscsc    | 796        |
| AD-66319 | A-132626  | AfsasAfcAfuGfaAfcGfuGfaCfcAfaGfgAFL96    | 728        | A-132627    | usCfscUfuGfgUfcAfcguUfcAfuGfuUfusasu   | 797        |
| AD-66346 | A-132680  | CfsasCfGfaAfaCfaAfcTAfgCfaUfgGfuChuUfL96 | 729        | A-132681    | asAfsagAfcCfaUfgChuUfgUfuCfGfUfgsusc   | 798        |
| AD-66329 | A-132646  | GfsasUfcUfuGfgUfGfaAfuGfgAfcAfaAfaAFL96  | 730        | A-132647    | usUfsuAfuGfuCfcAfuagaCfcAfaGfaCfcsasu  | 799        |
| AD-66270 | A-132528  | CfsusUfgGfuCfaUfGfGfaCfaUfaAfgUfuAFL96   | 731        | A-132529    | usAfsaChuUfaUfgUfcaUfgAfcCfaAfgsasc    | 800        |
| AD-66279 | A-132546  | UfsusGfgUfcAfuGfGfaAfcAfuAfaGfuUfcAFL96  | 732        | A-132547    | usGfsaAfcUfuAfuGfuceAfuGfaCfcAfasgsa   | 801        |
| AD-66273 | A-132534  | GfsasUfcAfuGfgAfcTAfaAfaGfuUfcAfaAFL96   | 733        | A-132535    | usUfsuGfaAfcUfuAfuuguCfcAfuGfaCfcsasa  | 802        |
| AD-66264 | A-132516  | AfsusGfgAfcAfaAfaAfgUfcAfaAfcUfuAFL96    | 734        | A-132517    | usAfsaGfuUfuGfaAfcuuAfuGfuCfcAfusgsa   | 803        |
| AD-66342 | A-132672  | GfsasAfcAfuAfaGfUfUfcAfaAfcUfuGfaUfL96   | 735        | A-132673    | asUfscAfaGfuUfuGfaaeUfuAfuGfuCfcsasu   | 804        |
| AD-66278 | A-132544  | CfsasUfaAfgUfuCFaFAfaChuUfgAfuGfaUfL96   | 736        | A-132545    | asUfscAfuCfaAfgUfuugAfaChuUfaUfgsusc   | 805        |

[0830]

|          |          |                                       |     |          |                                     |     |
|----------|----------|---------------------------------------|-----|----------|-------------------------------------|-----|
| AD-66277 | A-132542 | AfsusAfaGfuUfeAfaAfeUfuGfuUfgAfuAfl96 | 737 | A-132543 | usAfsuAfaUfeAfaGfuuaGfaAfeUfuAfsusu | 806 |
| AD-66267 | A-132522 | UfsusAfaAfaCfuUfgAfaUfgAfuAfuAfl96    | 738 | A-132523 | asAfsuAfuAfaUfeAfaAfaUfgAfuAfsusu   | 807 |
| AD-66325 | A-132638 | UfsusAfaAfaUfuGfuUfgAfuAfuAfl96       | 739 | A-132639 | usAfsuAfaUfeAfaAfaUfgAfuAfl96       | 808 |
| AD-66320 | A-132628 | AfsasAfuUfgAfuAfaUfgAfuAfuAfl96       | 740 | A-132629 | usUfsuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 809 |
| AD-66336 | A-132660 | GfsusAfuUfuGfuAfaUfgAfuAfuAfl96       | 741 | A-132661 | usUfsuAfuGfuAfaUfgAfuAfl96          | 810 |
| AD-66280 | A-132548 | GfsusAfaAfaUfgAfuAfaAfaAfl96          | 742 | A-132549 | usUfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 811 |
| AD-66272 | A-132552 | AfsusGfuAfaAfaUfgAfuAfaAfl96          | 743 | A-132553 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 812 |
| AD-66275 | A-132538 | GfsusAfuGfuAfaAfaUfgAfuAfl96          | 744 | A-132539 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 813 |
| AD-66348 | A-132684 | GfsusAfaAfaUfgAfuAfaAfl96             | 745 | A-132685 | usUfsuAfaAfaUfgAfuAfl96             | 814 |
| AD-66340 | A-132668 | AfsasGfuAfaAfaUfgGfuUfgGfuAfaAfl96    | 746 | A-132669 | usGfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 815 |
| AD-66330 | A-132648 | AfsusGfuUfuGfuAfaAfaUfgAfuAfl96       | 747 | A-132649 | asAfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 816 |
| AD-66306 | A-132600 | GfsusUfuGfuAfaAfaUfgAfuAfl96          | 748 | A-132601 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 817 |
| AD-66322 | A-132632 | AfsusUfuGfuAfaAfaUfgAfuAfl96          | 749 | A-132633 | usUfsuAfaAfaUfgAfuAfl96             | 818 |
| AD-66274 | A-132536 | UfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 750 | A-132537 | usGfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 819 |
| AD-66271 | A-132530 | CfsusGfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 751 | A-132531 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 820 |
| AD-66339 | A-132666 | CfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 752 | A-132667 | usGfsuAfuAfaUfgAfuAfl96             | 821 |
| AD-66276 | A-132540 | UfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 753 | A-132541 | usUfsuAfuAfaUfgGfuAfuAfl96          | 822 |
| AD-66281 | A-132550 | UfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 754 | A-132551 | asAfsuAfuAfaUfgGfuAfuAfl96          | 823 |
| AD-66313 | A-132614 | UfsusAfaAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 755 | A-132615 | usAfsuAfuAfaUfgGfuAfuAfl96          | 824 |
| AD-66307 | A-132602 | GfsusGfuAfaUfgGfuAfuAfaUfgAfuAfl96    | 756 | A-132603 | usAfsuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96    | 825 |
| AD-66309 | A-132606 | UfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 757 | A-132607 | usUfsuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96    | 826 |
| AD-66316 | A-132620 | UfsusAfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 758 | A-132621 | usUfsuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96    | 827 |
| AD-66321 | A-132630 | UfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 759 | A-132631 | asCfsuAfuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96 | 828 |
| AD-66323 | A-132634 | UfsusAfaUfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 760 | A-132635 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96 | 829 |
| AD-66315 | A-132618 | CfsusUfuAfaUfgAfuAfaUfgAfuAfl96       | 761 | A-132619 | usAfsuAfuAfaUfgAfuAfaUfgGfuAfuAfl96 | 830 |

|          |          |                                          |     |          |                                         |     |
|----------|----------|------------------------------------------|-----|----------|-----------------------------------------|-----|
| AD-66268 | A-132524 | UfsusUfaUfuAfaAGRUfaUfeAfaUfaUfaAfl96    | 762 | A-132525 | usGfsaUfaUfuGfaUfaUfuAfaUfaAfaAfsagsu   | 831 |
| AD-66332 | A-132652 | AfsasGfuAfuCfaAUfaUfaUfcCfcCfuCfuAfl96   | 763 | A-132653 | usAfsaAfgAfgCfcAfuUfaUfuAfuAfcUfussa    | 832 |
| AD-66303 | A-132594 | CfsasUfuGfuCfcAfgAfuGfaAfaAfuAfl96       | 764 | A-132595 | usAfsuAfuUfuUfcAfuUfcGfgAfaUfUfgsgsa    | 833 |
| AD-66334 | A-132656 | AfsusGfaAfaAfuAUfcUfgAfuAfaUfl96         | 765 | A-132657 | asUfsuAfuAfuCfaGfgauAfuUfuUfcAfuAfsusu  | 834 |
| AD-66331 | A-132650 | UfsesUfcCfaCfcGfAfaCfuGfaAfaAfaUfl96     | 766 | A-132651 | asUfsuUfuAfuGfcAfgueCfcUfgGfaGfascu     | 835 |
| AD-66326 | A-132640 | CfsasCfcGfaCfuGfCfaUfaAfaUfuGfuAfl96     | 767 | A-132641 | usAfsaAfaUfuUfaUfugeAfgUfcCfcUfgsgsa    | 836 |
| AD-66312 | A-132612 | CfsusGfcAfaUfuGfGfCfuUfeUfcUfgAfuAfl96   | 768 | A-132613 | usAfuCfaGfaGfaAfgccAfaUfuGfcAfgesa      | 837 |
| AD-66304 | A-132596 | UfsasAfuAfaCfaAfaUfaUfgUfcCfuAfuAfl96    | 769 | A-132597 | usAfsaGfgUfaCfaUfaUfuUfgUfuAfuCfagsa    | 838 |
| AD-66324 | A-132636 | UfsasCfcUfuAfcAfaCfaUfaUfgUfcAfuAfl96    | 770 | A-132637 | usAfsuGfaCfaUfaUfaUfguuGfuAfaGfgUfascsa | 839 |
| AD-66266 | A-132520 | UfsasCfaAfcAfuAUfcUfgUfaUfaUfl96         | 771 | A-132521 | asAfsaUfuCfaUfgAfcuAfuGfuUfgUfascsg     | 840 |
| AD-66311 | A-132610 | AfsusUfcUfuGfuCfaUfuCfuUfaAfaAfl96       | 772 | A-132611 | usUfsuAfuUfaAfgAfaugAfcAfaGfaAfuAfsusu  | 841 |
| AD-66335 | A-132658 | UfsusCfuUfgUfcAfuUfuUfaUfaAfaAfl96       | 773 | A-132659 | usUfsuUfaUfaUfaGfaauGfaCfaAfgAfasusc    | 842 |
| AD-66344 | A-132676 | UfsesUfuGfuCfaUfuUfcUfuAfaAfaAfl96       | 774 | A-132677 | asGfsuUfuAfuUfaUfaAfgaaUfgAfcAfaGfascu  | 843 |
| AD-66305 | A-132598 | AfsusUfuGfaAfuGfuUfgUfuGfuGfaAfaAfl96    | 775 | A-132599 | usAfsuUfuUfcAfcAfcacAfuUfcAfaAfuAfsusc  | 844 |
| AD-66318 | A-132624 | GfsasAfuCfuGfuGfuUfgUfaAfaAfaGfgAfl96    | 776 | A-132625 | usCfscUfuAfuUfuUfcacAfcAfcAfuUfcsasa    | 845 |
| AD-66308 | A-132604 | AfsusGfuGfuGfuGfaAfaAfuAfaGfgGfaAfl96    | 777 | A-132605 | usUfscCfcUfuAfuUfuUfmcAfcAfcAfuAfsusc   | 846 |
| AD-66327 | A-132642 | GfsusGfuGfaAfaUfaUfaGfgGfaAfgUfl96       | 778 | A-132643 | asCfsuUfcCfcUfuAfuUfuUfcAfcAfcAfsasu    | 847 |
| AD-66337 | A-132662 | GfsusGfuGfaAfaUfaUfaGfgGfaAfgUfcAfl96    | 779 | A-132663 | usGfsaCfuUfcCfcUfuUfaUfuUfcAfcAfcasasc  | 848 |
| AD-66347 | A-132682 | UfsusUfgAfaUfaUfaUfaGfgGfaGfuCfaAfl96    | 780 | A-132683 | usUfgAfcUfuCfcCfuUfuUfuUfuCfaCfascsa    | 849 |
| AD-66269 | A-132526 | GfsusGfaAfaUfaUfaUfgGfgGfaAfgUfcAfaAfl96 | 781 | A-132527 | usUfsuGfaCfuUfcCfcUfuAfuUfuUfcAfcasasc  | 850 |
| AD-66314 | A-132616 | AfsasUfaAfaGfgAfaUfuCfaAfgAfaUfl96       | 782 | A-132617 | asAfsuCfuCfuUfgAfcuUfcCfuUfaUfussusu    | 851 |
| AD-66265 | A-132518 | GfsgsGfaAfgUfcAfaGfaGfaUfaAfaAfl96       | 783 | A-132519 | usAfsuUfuAfaUfcUfcUfuUfuGfaCfuUfcCfsusu | 852 |
| AD-66310 | A-132608 | UfsasAfaUfgCfuGfaAfaUfuAfuUfaAfl96       | 784 | A-132609 | usAfsuUfaAfaAfaGfmcAfgCfaUfuUfascu      | 853 |

## 실시예 6. KNG1 siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝

### 세포 배양 및 트랜스펙션

Hep3b를 웰(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재 카탈로그 번호 13778-150)마다 4.9  $\mu$ l의 Opti-MEM + 0.1  $\mu$ l의 리포펙타민 RNAiMax를 웰마다 5  $\mu$ l의 siRNA 듀플렉스에 384-웰 플레이트 내로 첨가함으로써 트랜스펙션시키고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음,  $5 \times 10^3$ 개의 세포를 함유하는 40  $\mu$ l의 DMEM(Hep3b)의 윌리엄 E 배지(PMH)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 이전에 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험을 8회의 6-배 희석에 걸친 10 nM에서 36 fM까지의 최종 듀플렉스 농도 범위의 용량에 걸쳐 행하였다.

### DYNABEAD mRNA 분리 키트를 사용한 전체 RNA 분리:

DYNABEAD(인비트로젠, 카탈로그 번호 61012)를 사용하여 바이오테크(BioTek)-EL406 플랫폼에서 자동화 프로토콜을 사용하여 RNA를 분리하였다. 약술하면, 50  $\mu$ l의 용해/결합 완충제 및 3  $\mu$ l의 자성 비드를 함유하는 25  $\mu$ l의 용해 완충제를 세포가 있는 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 전자기 진탕기에서 인큐베이션시킨 다음, 자성 비드를 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드-결합된 RNA를 150  $\mu$ l의 세척 완충

제 A로 2회 세척하고, 세척 완충제 B로 1회 세척하였다. 그 다음, 비드를 150  $\mu$ l의 용리 완충제로 세척하고, 재-포획하고, 상청액을 제거하였다.

- [0838] ABI 고 성능 cDNA 역전사 키트(어플라이드 바이오시스템즈, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, 카탈로그 번호 4368813)를 사용한 cDNA 합성:
- [0839] 반응마다 1  $\mu$ l의 10X 완충제, 0.4  $\mu$ l의 25X dNTP, 1  $\mu$ l의 10x 랜덤 프라이머, 0.5  $\mu$ l의 역전사효소, 0.5  $\mu$ l의 RNase 억제제 및 6.6  $\mu$ l의 H<sub>2</sub>O를 함유하는 10  $\mu$ l의 마스터 믹스를 상기 기재된 바와 같이 분리된 RNA에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 혼합하고, 전자기 진탕기에서 실온에서 10분에 이어서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 플레이트를 81°C에서 8분 동안 인큐베이션시켰다.
- [0840] 리얼 타임 PCR:
- [0841] 2  $\mu$ l의 cDNA를 384 웰 플레이트(로슈 카탈로그 번호 04887301001)에서 웰마다 0.5  $\mu$ l의 GAPDH 택맨 프로브(Hs99999905\_m1 또는 4352339E), 0.5  $\mu$ l의 F12 프로브(Hs00166821 또는 Mm00491349) 및 5  $\mu$ l의 라이트사이클러 480 프로브 마스터 믹스(로슈 카탈로그 번호 04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을  $\Delta\Delta$ Ct(RQ) 분석을 사용하여 라이트사이클러480 리얼 타임 PCR 시스템(로슈)을 사용하여 수행하였다. 각각의 듀플렉스를 4가지 독립적인 트랜스펙션에서 시험하였다.
- [0842] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 리얼 타임 데이터를  $\Delta\Delta$ Ct 방법을 사용하여 분석하고, 10 nM의 AD-1955로 트랜스펙션된 세포 또는 모의 트랜스펙션된 세포로 수행되는 분석으로 정규화시켰다. IC<sub>50</sub>을 XLFit을 사용하여 4 파라미터 핏트 모델을 사용하여 계산하고, AD-1955로 트랜스펙션된 세포, 비-표적화 대조군 또는 나이트 세포로 정규화시켰다.
- [0843] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:
- [0844] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2343);
- [0845] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2344).
- [0846] 표 17은 표기된 인간 KNG1 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 18은 표기된 인간 KNG1 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 용량 반응 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 17. Hep3b에서의 KNG1 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | 10nM 평균 | 0.1nM 평균 | 10 nM<br>표준편차 | 0.1 nM<br>표준편차 |
|-----------|---------|----------|---------------|----------------|
| AD-66259  | 5       | 30.8     | 1.4           | 12.6           |
| AD-66261  | 14.5    | 74.9     | 4.5           | 37.1           |
| AD-66262  | 14.4    | 40.4     | 12.7          | 19.8           |
| AD-66263  | 23.8    | 87.4     | 33.9          | 20.6           |
| AD-66260  | 42.4    | 78.7     | 12.8          | 20.7           |
| AD-66341  | 30      | 88.9     | 11.8          | 20.6           |
| AD-66345  | 79.5    | 180      | 9.2           | 57.7           |
| AD-66328  | 75.1    | 74.5     | 16.8          | 13.5           |
| AD-66317  | 30.4    | 71.5     | 6.4           | 19.6           |
| AD-66333  | 66      | 90.7     | 23.5          | 31.4           |
| AD-66338  | 74.2    | 123.7    | 30.4          | 35.3           |
| AD-66343  | 69      | 86.9     | 27.3          | 24             |
| AD-66319  | 70.9    | 93.6     | 10.7          | 26.8           |
| AD-66346  | 68.2    | 184.8    | 5.5           | 55.7           |
| AD-66329  | 73.5    | 104.6    | 15.6          | 15.5           |
| AD-66270  | 96.1    | 80.5     | 51.4          | 22.4           |
| AD-66279  | 54.7    | 75.7     | 28.6          | 21.5           |
| AD-66273  | 141.2   | 71.9     | 26.9          | 12.9           |
| AD-66264  | 82.6    | 92.3     | 43.5          | 25.1           |
| AD-66342  | 55.9    | 91.6     | 12.4          | 8.5            |
| AD-66278  | 77.4    | 62.2     | 23.9          | 17.4           |
| AD-66277  | 56.5    | 86       | 41.7          | 31.8           |
| AD-66267  | 56.1    | 68.7     | 22.4          | 15.6           |

[0847]



|          |       |       |      |       |
|----------|-------|-------|------|-------|
| AD-66325 | 40.3  | 60.8  | 13.5 | 19.2  |
| AD-66320 | 70.4  | 99.5  | 16.5 | 6.2   |
| AD-66336 | 102.7 | 94.4  | 26.6 | 21.3  |
| AD-66280 | 71.9  | 94.8  | 32.4 | 19.9  |
| AD-66272 | 150.9 | 241.6 | 43.7 | 195.8 |
| AD-66275 | 49.3  | 100.4 | 12   | 40.6  |
| AD-66348 | 64.8  | 117.2 | 17.2 | 21.5  |
| AD-66340 | 56.7  | 85.1  | 15.7 | 26.4  |
| AD-66330 | 61.5  | 97.1  | 12.4 | 24.9  |
| AD-66306 | 36.1  | 68.4  | 8.2  | 14    |
| AD-66322 | 59.9  | 84.4  | 14.4 | 28.8  |
| AD-66274 | 109.6 | 88.2  | 48   | 17.3  |
| AD-66271 | 130.9 | 70.1  | 25.3 | 20.9  |
| AD-66339 | 68.4  | 107.4 | 29.3 | 27.7  |
| AD-66276 | 40.6  | 85    | 8.8  | 31    |
| AD-66281 | 111.1 | 89.8  | 54.8 | 27.2  |
| AD-66313 | 57.1  | 112.6 | 8.5  | 35.9  |
| AD-66307 | 37.2  | 70.4  | 10   | 5.4   |
| AD-66309 | 42.7  | 58.8  | 9.4  | 11.5  |
| AD-66316 | 42.2  | 75.3  | 10.3 | 9.9   |
| AD-66321 | 63.8  | 106.1 | 28   | 32.4  |
| AD-66323 | 68.7  | 89    | 16.3 | 21.4  |
| AD-66315 | 41.4  | 87.5  | 7.2  | 10.8  |
| AD-66268 | 81.1  | 55    | 34.2 | 5.6   |
| AD-66332 | 59.6  | 74.6  | 22.8 | 22.8  |
| AD-66303 | 63.3  | 52.3  | 9.6  | 7.1   |
| AD-66334 | 47.7  | 72.7  | 11.9 | 36.2  |
| AD-66331 | 51.1  | 98.1  | 13.6 | 33.5  |
| AD-66326 | 53    | 58.9  | 5.7  | 11.7  |
| AD-66312 | 76    | 90.8  | 16.2 | 19.8  |
| AD-66304 | 85.5  | 54.3  | 12.4 | 4.3   |
| AD-66324 | 49.5  | 63.4  | 8.2  | 4.7   |
| AD-66266 | 118.3 | 185.1 | 21.2 | 42.8  |
| AD-66311 | 59    | 68.6  | 4.3  | 15.5  |
| AD-66335 | 65.8  | 74.3  | 9.6  | 28.2  |
| AD-66344 | 113.2 | 110.1 | 41.2 | 37.7  |
| AD-66305 | 62.5  | 100.6 | 18.1 | 32.7  |
| AD-66318 | 56.5  | 60.4  | 12.5 | 5.2   |
| AD-66308 | 43.7  | 65.6  | 12   | 12.9  |
| AD-66327 | 58.5  | 65.8  | 11.9 | 9.2   |

[0848]

|          |       |       |      |      |
|----------|-------|-------|------|------|
| AD-66337 | 102.8 | 156.4 | 41.6 | 32.7 |
| AD-66347 | 78.4  | 105.7 | 25.9 | 24.3 |
| AD-66269 | 66.2  | 85.1  | 20.4 | 15   |
| AD-66314 | 49.6  | 98.3  | 8.9  | 25.3 |
| AD-66265 | 109.9 | 177.7 | 40.1 | 57.8 |
| AD-66310 | 42.1  | 73.4  | 7    | 27.5 |

[0849]

표 18. Hep3b에서의 KNG1 용량 반응 스크린

| 듀플렉스 식별번호 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| AD-66259  | 0.035                 |
| AD-66261  | 1.02                  |
| AD-66262  | 0.04                  |
| AD-66263  | 0.299                 |
| AD-66341  | 9.181                 |

[0850]

[0851] 실시예 7. 야생형 마우스에서의 생체내 KLKB1, F12 및 KNG1 침묵화

[0852]

상기 기재된, KLKB1을 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 3가지, 상기 기재된, F12를 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 3가지 및 상기 기재된, KNG1을 표적으로 하는 최고 활성의 제제 중 2가지를 추가의 평가를 위하여 선택하였다. 특히, NM\_000892(KLKB1 유전자)의 뉴클레오티드 1661 내지 1682 또는 뉴클레오티드 1905 내지 1926 또는 뉴클레오티드 382 내지 403을 표적으로 하는 추가의 제제(도 7), NM\_000505(F12 유전자)의 뉴클레오티드 2017 내지 2040 또는 뉴클레오티드 315 내지 338 또는 뉴클레오티드 438 내지 459를 표적으로 하는 추가의 제제(도 8) 및 NM\_001166451(KNG1 유전자)의 뉴클레오티드 301 내지 324 또는 뉴클레오티드 822 내지 845를 표적으로 하는 추가의 제제(도 9)를 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. 이들 추가의 제제의 생체내 효능을 야생형 C57BL/6 마우스로의 단일 피하 용량의 제제의 투여 및 투여 후 7 내지 10일의 mRNA의 수준의 결정에 의해 평가하였다. KLKB1을 표적으로 하는 도 7에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19A에 제공되어 있으며, 도 7에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19B에 제공되어 있다. F12를 표적으로 하는 도 8에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19C에 제공되어 있으며, 도 8에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19D에 제공되어 있다. KNG1을 표적으로 하는 도 9에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 비변형 뉴클레오티드 서열은 표 19E에 제공되어 있으며, 도 9에 도시된 제제의 센스 및 안티센스 가닥의 변형된 뉴클레오티드 서열은 표 19F에 제공되어 있다.

[0853]

특히, KLKB1 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 KLKB1 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 1에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-66948이 시험되는 KLKB1 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

[0854]

F12 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 용량 또는 단일의 3 mg/kg 용량, 또는 단일의 1 mg/kg 용량 또는 단일의 10 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 F12 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 2에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-67244가 시험되는 F12 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

[0855]

KNG1 유전자를 표적으로 하는 추가의 제제에 관하여, 야생형 C57BL/6 마우스에 단일의 1 mg/kg 용량 또는 3 mg/kg 용량의 제제를 투여하고, 투여 후 7 내지 10일에 KNG1 mRNA의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 도 3에 제공되어 있으며, 이에 의해, AD-67344가 시험되는 KNG1 유전자를 표적으로 하는 가장 유효한 제제였음이 입증된다.

표 19A. KLB1을 표적으로 하는 제제의 비변형 센스 및 안티센스 가다 서열

| 뉴클레오타이드 서열 명칭 | 표적    | mRNA 상의<br>안티센스 서<br>열 위치 | GenBank 참조 서열<br>에서의 센스 위치  | GenBank 참조 서열에서<br>의 안티센스 위치 | 센스 서열                | SEQ<br>ID<br>NO | 안티센스 서열                  | SEQ<br>ID<br>NO |
|---------------|-------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| AD-65077      | KLKB1 | 1659                      | NM_000892.3_1<br>661-1681_s | NM_000892.3_1659-<br>1681_as | AAUCCAAAAUUCUACAAAA  | 854             | UUUUGUAGAAUUAUUUGGAUUUC  | 863             |
| AD-66944      | KLKB1 | 1659                      | NM_000892.3_1<br>661-1681_s | NM_000892.3_1659-<br>1681_as | AAUCCAAAAUUCUACAAAA  | 855             | UUUUGUAGAAUUAUUUGGAUUUC  | 864             |
| AD-66945      | KLKB1 | 1659                      | NM_000892.3_1<br>661-1681_s | NM_000892.3_1659-<br>1681_as | AAUCCAAAAUUCUACAAAA  | 856             | UUUUGUAGAAUUAUUUGGAUUUC  | 865             |
| AD-65087      | KLKB1 | 1903                      | NM_000892.3_1<br>905-1925_s | NM_000892.3_1903-<br>1925_as | ACCAAAGUCGCGAGUACAU  | 857             | UAUGUACUCACGCGACUUUGGUGU | 866             |
| AD-66946      | KLKB1 | 1903                      | NM_000892.3_1<br>905-1925_s | NM_000892.3_1903-<br>1925_as | ACCAAAGUCGCGAGUACAU  | 858             | UAUGUACUCACGCGACUUUGGUGU | 867             |
| AD-66947      | KLKB1 | 1903                      | NM_000892.3_1<br>905-1925_s | NM_000892.3_1903-<br>1925_as | ACCAAAGUCGCGAGUACAU  | 859             | UAUGUACUCACGCGACUUUGGUGU | 868             |
| AD-65103      | KLKB1 | 380                       | NM_000892.3_3<br>82-402_s   | NM_000892.3_380-<br>402_as   | GUGGUCAUCAAAUAGUGCUU | 860             | AAGCACUUUAUUUGAUAGCCACAU | 869             |
| AD-66948      | KLKB1 | 380                       | NM_000892.3_3<br>82-402_s   | NM_000892.3_380-<br>402_as   | GUGGUCAUCAAAUAGUGCUU | 861             | AAGCACUUUAUUUGAUAGCCACAU | 870             |
| AD-66949      | KLKB1 | 380                       | NM_000892.3_3<br>82-402_s   | NM_000892.3_380-<br>402_as   | GUGGUCAUCAAAUAGUGCUU | 862             | AAGCACUUUAUUUGAUAGCCACAU | 871             |

표 19B. KIKBI를 표적으로 하는 제제의 발행된 센스 및 안티센스 가다 서열

| 플라스미드<br>명칭  | mRNA 상의<br>안티센스<br>시퀀스 위치 | GenBank 참조 시<br>퀀스에서의 센스 위치 | GenBank 참조 시퀀스 위치            | 센스 시퀀스                                     | SEQ<br>ID NO | SEQ<br>ID NO                       |
|--------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| AD-<br>65077 | KLKB1                     | NM_000892.3_1<br>661-1681_s | NM_000892.3_165<br>9-1681_as | AfssatUfcCfAaAtUfAtUfcUfcCfAaAaA<br>AII.96 | 872          | usUfsuUfcUfcGfAaAuaUfUfcGfAaUfsusc |
| AD-<br>69444 | KLKB1                     | NM_000892.3_1<br>661-1681_s | NM_000892.3_165<br>9-1681_as | asasuccaAfaUfAfhuccuacaal.96               | 873          | usUfsungUfcGfAfaauUfUfcGfAaunsusc  |

[0857]

|          |       |      |               |                 |                                     |     |                                     |     |
|----------|-------|------|---------------|-----------------|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
| AD-66945 | KLKB1 | 1659 | NM_000892.3_1 | NM_000892.3_165 | asastccaAfaAUfAfuncncaaaaL96        | 874 | UfsUfsungUfaGfAfaanaUfuUfggaunuse   | 883 |
| AD-65087 | KLKB1 | 1903 | NM_000892.3_1 | NM_000892.3_190 | AlsccsCfaAfaGfuCfGfCfGfAfaGfuAfaAfu | 875 | usAfsuGfuAfcUfcAfcgAfcUfuUfgGhugs   | 884 |
| AD-66946 | KLKB1 | 1903 | NM_000892.3_1 | NM_000892.3_190 | ascscaaaGfuCfGfCfGfGfugagucnuuL96   | 876 | usAfsuaguAfcUfcCfagcgAfcUfmgungusu  | 885 |
| AD-66947 | KLKB1 | 1903 | NM_000892.3_1 | NM_000892.3_190 | ascscaaaGfuCfGfCfGfGfugagucnuuL96   | 877 | UfsAfsuaguAfcUfcCfagcgAfcUfmgungusu | 886 |
| AD-65103 | KLKB1 | 380  | NM_000892.3_3 | NM_000892.3_380 | GfusaGfgUfcAfuCfAfaAfaUfaAfgUfgCfu  | 878 | asAfsGcfaCfuUfaUfmgAfuGfAfcAfcasu   | 887 |
| AD-66948 | KLKB1 | 380  | NM_000892.3_3 | NM_000892.3_380 | gsusguncAfuCfAfaAfaaagugcnuL96      | 879 | asAfsgeaCfuUfaAfuungAfuGfaccacasu   | 888 |
| AD-66949 | KLKB1 | 380  | NM_000892.3_3 | NM_000892.3_380 | gsusguncAfuCfAfaAfaaagugcnuL96      | 880 | AfsAfsgeaCfuUfaAfuungAfuGfaccacasu  | 889 |

표 19C. F12를 표적으로 하는 제제의 비변형 섀스 및 안티섀스 기반 서열

| 뉴클레오타이드 서열 | 표적  | mRNA 상의 안티섀스 시작 위치 | GenBank 참조 서열에서의 섀스 위치  | GenBank 참조 서열에서의 안티섀스 위치 | 섀스 서열                  | SEQ ID NO | 안티섀스 서열                  | SEQ ID NO |
|------------|-----|--------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| AD-66121   | F12 | 2018               | NM_000505.3_2020-2040_s | NM_000505.3_8-2040_as    | AACUCAAUAAAAGUGCUUUGAA | 890       | UUCAAAAGCACUUUAUUGAGUUUC | 898       |
| AD-67244   | F12 | 2018               | NM_000505.3_2020-2040_s | NM_000505.3_8-2040_as    | AACUCAAUAAAAGUGCUUUGAA | 891       | UUCAAAAGCACUUUAUUGAGUUUC | 899       |
| AD-67245   | F12 | 2018               | NM_000505.3_2020-2040_s | NM_000505.3_8-2040_as    | AACUCAAUAAAAGUGCUUUGAA | 892       | UUCAAAAGCACUUUAUUGAGUUUC | 900       |
| AD-66125   | F12 | 316                | NM_000505.3_318-338_s   | NM_000505.3_338_as       | AGCCCAAGAAAGUGAAAGACA  | 893       | UGUCUUUCACUUUCUUGGGCUC   | 901       |
| AD-67246   | F12 | 2023               | NM_000505.3_2025-2045_s | NM_000505.3_3-2045_as    | AAUAAAGUGCUUUGAAAAACGU | 894       | ACGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA  | 902       |
| AD-67247   | F12 | 2023               | NM_000505.3_2025-2045_s | NM_000505.3_3-2045_as    | AAUAAAGUGCUUUGAAAAACGU | 895       | ACGUUUUCAAAGCACUUUAUUGA  | 903       |
| AD-67248   | F12 | 438                | NM_000029.3_440-460_s   | NM_000029.3_460_as       | CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA  | 896       | UUCAAAAGCACUUUCUUCUGGC   | 904       |
| AD-67249   | F12 | 438                | NM_000029.3_440-460_s   | NM_000029.3_460_as       | CAGAAAGAGAAGUGCUUUGAA  | 897       | UUCAAAAGCACUUUCUUCUGGC   | 905       |

표 19D. F12를 표적으로 하는 제제의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

[illegible]

표 19E. KNG1을 표적으로 하는 제제의 비용. 센스 및 안티센스 가닥 서열

| mRNA 상의 인터센스 시작 위치 | GenBank 참조 서열에서의 센스 위치 | GenBank 참조 서열에서의 안티센스 위치  | SEQ ID NO | 안티센스 서열                 | SEQ ID NO |
|--------------------|------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| AD-66259           | KNG1_302               | NM_000893.3_302-304-324_s | 922       | UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG | 928       |
| AD-67344           | KNG1_302               | NM_000893.3_304-324_s     | 923       | UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG | 929       |
| AD-67345           | KNG1_302               | NM_000893.3_304-324_s     | 924       | UUCAUUGCAGUCAAUUUCCUCGG | 930       |
| AD-873             | KNG1_823               | NM_000893.3_823-824-844_s | 925       | UUUUGCACAUUUGAGUAGGUAAU | 931       |



|          |      |     |  |                       |                        |  |                        |     |                         |     |
|----------|------|-----|--|-----------------------|------------------------|--|------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 66262    | KNG1 |     |  | 825-845_s             | 845_as                 |  |                        |     |                         |     |
| AD-67346 |      | 823 |  | NM_000893.3_825-845_s | NM_000893.3_823-845_as |  | UACCUACUCAAUUUGUGCAAAA | 926 | UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU | 932 |
| AD-67347 | KNG1 | 823 |  | NM_000893.3_825-845_s | NM_000893.3_823-845_as |  | UACCUACUCAAUUUGUGCAAAA | 927 | UUUUGCACAAUUGAGUAGGUAAU | 933 |

| 뉴클레오타이드 서열 | 표적   | mRNA 상의 안티센스 시작 위치 | GemBank 참조 서열에서의 센스 위치 | GemBank 참조 서열에서의 안티센스 위치 | 센스 서열                                 | SEQ ID NO | 안티센스 서열                               | SEQ ID NO |
|------------|------|--------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| AD-66259   | KNG1 | 302                | NM_000893.3_304-324_s  | NM_000893.3_2-324_as     | GttaaGtgaAAtaAAtUUGtAAtcUfgCfaAAtGfaA | 934       | usUfscAAtUfgCfaGfuaAAtUfuCfcUfcsgsg   | 940       |
| AD-67344   | KNG1 | 302                | NM_000893.3_304-324_s  | NM_000893.3_2-324_as     | gsaaggaaAAtaUUGtAAtcugcauugaal.96     | 935       | usUfscatUfgCfaAfguaAAtUfuucccssgsg    | 941       |
| AD-67345   | KNG1 | 302                | NM_000893.3_304-324_s  | NM_000893.3_2-324_as     | gsaaggaaAAtaUUGtAAtcugcauugaal.96     | 936       | UfsUfscatUfgCfaAfguaAAtUfuucccssgsg   | 942       |
| AD-66262   | KNG1 | 823                | NM_000893.3_825-845_s  | NM_000893.3_3-845_as     | UfasCfcUfaCfuCtAAtaUfgCfaAfaA         | 937       | usUfsuUfgCfaCfaAAtungAfgUfaGfgUfasasu | 943       |
| AD-67346   | KNG1 | 823                | NM_000893.3_825-845_s  | NM_000893.3_3-845_as     | usasecuaCfuCfaFAfugugcaaaal.96        | 938       | usUfsmgCfaCfaAfaungAfgUfagguasasu     | 944       |
| AD-67347   | KNG1 | 823                | NM_000893.3_825-845_s  | NM_000893.3_3-845_as     | usasecuaCfuCfaFAfugugcaaaal.96        | 939       | UfsUfsmgCfaCfaAfaungAfgUfagguasasu    | 945       |

표 19F. KNG1을 표적으로 하는 제제의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

#### 실시예 8. ACE-억제제 유도된 혈관 투과성 마우스 모델에서의 생체내 KLKB1, F12 및 KNG1 침묵화

인간 KLKB1, F12 또는 KNG1 mRNA 수준을 감소시키기 위한 상기 기재된 단일 용량의 하위세트의 제제의 생체내 효능을 결정하기 위하여, 야생형 C57BL/6 암컷 마우스에 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-66948(KLKB1 표적화) 또는 단일의 0 mg/kg, 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 용량의 AD-67244(F12 표적화) 또는 단일의 0 mg/kg, 0.3 mg/kg 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 AD-67344(KNG1 표적화)를 피하 투여하였다. 투여 후 7일에, 혈관 투과성을 유도하기 위하여, 동물에 2.5 mg/kg의 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 캅토프릴을 정맥내 투여하였다. 캅토프릴의 투여 15분 후에, 동물에 30 mg/kg의 에반스 블루 염료를 정맥내 투여하였다. 에반스 블루 염료 투여 15분 후에, 동물을 희생시키고, 혈액, 장 및 간 시료를 수집하였다. 에반스 블루 염료를 추출하고, 혈액 및 장 시료로부터 정량화하고, 표적 mRNA 수준을 간 시료에서 결정하였다.

KLKB1을 표적으로 하는 제제(AD-66948)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 4에 나타나 있다. F12를 표적으로 하는 제제(AD-AD-67244)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 5에 나타나 있다. KNG1을 표적으로 하는 제제(AD-AD-67344)를 사용한 이들 분석의 결과는 도 6에 나타나 있다.

#### 실시예 9. F12 siRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝

[0864]

F12를 표적으로 하는 추가의 iRNA 체제를 상기 기재된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 20에 나타나 있다. 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 21에 나타나 있다. 표 22는 표기된 추가의 F12 iRNA로 트랜스팩션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 20. F12 비변형 서열

| 듀플렉스 명칭  | 센스 서열 5'에서 3'       | SEQ ID NO | NM_000505.3에 서의 위치 | 안티센스 서열 5'에서 3'      | SEQ ID NO | NM_000505.3에서 의 위치 |
|----------|---------------------|-----------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------|
| AD-70653 | GACUCCUGGAUAGGCAGCU | 946       | 12-30              | AGCUGCCU AUCCAGGAGUC | 1130      | 12-30              |
| AD-70654 | UAGGCAGCUGGACCAACGA | 947       | 22-40              | UCGUUGGUCCAGCUGCCUA  | 1131      | 22-40              |
| AD-70655 | ACCAACGGACGGAUGCCAU | 948       | 33-51              | AUGCAUCCGUCCGUUGGU   | 1132      | 33-51              |
| AD-70656 | AUGCCAUGAGGGCUCUCU  | 949       | 45-63              | AGCAGAGCCUCUAUGGCAU  | 1133      | 45-63              |
| AD-70657 | GCUCUGCUCUCCUGGGGU  | 950       | 56-74              | ACCCAGGAGCAGCAGAGC   | 1134      | 56-74              |
| AD-70658 | UCCUGGGUUCUUGUGGU   | 951       | 66-84              | ACCAGCAGGAACCCAGGA   | 1135      | 66-84              |
| AD-70659 | CUCUGGUGAGCUUGGAGU  | 952       | 77-95              | ACUCCAAGCUCACCAAG    | 1136      | 77-95              |
| AD-70660 | CUUGGAGUACAACUUAUA  | 953       | 88-106             | UGAAAGUUGUAGCUCCAA   | 1137      | 88-106             |
| AD-70661 | ACUUCGAUUCACCUUGA   | 954       | 100-118            | UCAAGGUGGAAUCGAAAGU  | 1138      | 100-118            |
| AD-70662 | CCACCUUGGGAAGCCCCCA | 955       | 110-128            | UGGGGCUUCCCAAGGUGG   | 1139      | 110-128            |
| AD-70663 | GCCCCAAGGAGCAUAAAGU | 956       | 122-140            | ACUUAUGCUCCUUGGGGC   | 1140      | 122-140            |
| AD-70664 | CAUAAUACAAAGCUGAAA  | 957       | 134-152            | UUUCAGCUUUUACUUUAUG  | 1141      | 134-152            |
| AD-70665 | AAGCUGAAGAGCACACAGU | 958       | 144-162            | ACUGUGGCUUCUACGUU    | 1142      | 144-162            |
| AD-70666 | ACACAGUCGUUCACUGU   | 959       | 156-174            | ACAGUGAGAAGCAGUCUGU  | 1143      | 156-174            |
| AD-70667 | UUCUCACUGUACCGGGA   | 960       | 165-183            | UCCCCGUGACAGUGAGAA   | 1144      | 165-183            |
| AD-70668 | ACCGGGAGCCUCCACU    | 961       | 176-194            | AGUGCAGGGCUCCCGGU    | 1145      | 176-194            |
| AD-70669 | UGCCACUCCCCUCCAGU   | 962       | 188-206            | ACUGGAAGGGGAAGUGGCA  | 1146      | 188-206            |
| AD-70670 | UCCAGUACCAACCGGAGA  | 963       | 200-218            | UCUGCCGUGGUACUGGAA   | 1147      | 200-218            |
| AD-70671 | ACCGGCAGCUGUACCAAA  | 964       | 210-228            | UUGUGUACAGCUGCCGGU   | 1148      | 210-228            |
| AD-70672 | UACCACAAUUGUACCCACA | 965       | 221-239            | UGUGGGUACAUUUGUGGUA  | 1149      | 221-239            |
| AD-70673 | UACCCACAAGGGCCGCCCA | 966       | 232-250            | UGGCCGGCCCUUGUGGGUA  | 1150      | 232-250            |

[0865]

|          |                      |     |         |                       |      |         |
|----------|----------------------|-----|---------|-----------------------|------|---------|
| AD-70674 | GCCGGCCAGGCCCCUCAGCA | 967 | 243-261 | UGCUGAGGGCCUGGCCGGC   | 1151 | 243-261 |
| AD-70675 | CUCAGCCUGGUGUCUAA    | 968 | 255-273 | UUAGCACACAGGGCUGAG    | 1152 | 255-273 |
| AD-70676 | UGUGCUACCAACCCCAACU  | 969 | 266-284 | AGUUGGGGUGUAGCACACA   | 1153 | 266-284 |
| AD-70677 | ACCCCAACUUGAUCAGA    | 970 | 275-293 | UCUGAUCAAAGUUGGGGU    | 1154 | 275-293 |
| AD-70678 | AUCAGGACCAGCAUGGGA   | 971 | 288-306 | UCCCAUCGUGGUCCUGAU    | 1155 | 288-306 |
| AD-70679 | AGCGAUGGGGAUACUUGUU  | 972 | 297-315 | AAACAGUAUCCCAUCGCU    | 1156 | 297-315 |
| AD-70680 | UACUGUUUGGAGCCCAAGA  | 973 | 308-326 | UCUUGGGCUCCAAACAGUA   | 1157 | 308-326 |
| AD-70681 | CCAAGAAAGUGAAAGACCA  | 974 | 321-339 | UGGCUUUUCACUUUCUUGG   | 1158 | 321-339 |
| AD-70682 | AAAGACCACUGCAGCAAAAC | 975 | 332-350 | GUUUGCUGCAGUGGUCUUU   | 1159 | 332-350 |
| AD-70683 | UGCAGCAAAACACAGCCCU  | 976 | 341-359 | AGGGGUGUGUUUGCUGCA    | 1160 | 341-359 |
| AD-70684 | AGCCCCUGCCAGAAAGGAA  | 977 | 353-371 | UUCUUUCUGGCAGGGGCU    | 1161 | 353-371 |
| AD-70685 | AGAAAGGAGGACCUGUGU   | 978 | 363-381 | ACACAGGUCCCUUUCU      | 1162 | 363-381 |
| AD-70686 | ACCUUGUGAACAUGCCAA   | 979 | 374-392 | UUGGCAUGUUCACACAGGU   | 1163 | 374-392 |
| AD-70687 | AUGCCAAGCGGCCCCACU   | 980 | 386-404 | AGUGGGGGCCCUUGGCAU    | 1164 | 386-404 |
| AD-70688 | GCCCCACUGUCUCUGUCA   | 981 | 396-414 | UGACAGAGACAGUGGGGGC   | 1165 | 396-414 |
| AD-70689 | CACCUCACUGGAAACCACU  | 982 | 419-437 | AGUGUUUCCAGUGAGGUG    | 1166 | 419-437 |
| AD-70690 | AACCACUGCCAGAAAGAGA  | 983 | 431-449 | UCUCUUUCUGGCAGUGGUU   | 1167 | 431-449 |
| AD-70691 | CAGAAAGAGAAAGUGCUUUA | 984 | 440-458 | UAAAGCACUUCUCUUUCUG   | 1168 | 440-458 |
| AD-70692 | UGCUUUGAGCCUCACGUUA  | 985 | 452-470 | UAAGCUGAGGCUCAAAAGCA  | 1169 | 452-470 |
| AD-70693 | CAGCUUCUCCGGUUUUUCA  | 986 | 464-482 | UGAAAAACCCGGAGAAAGCUG | 1170 | 464-482 |
| AD-70694 | CGGUUUUCCACAAAGAAUA  | 987 | 473-491 | UAUUUCUUGUGGAAAAACCG  | 1171 | 473-491 |
| AD-70695 | CAAGAAUGAGAUUUGGUUA  | 988 | 484-502 | AUACCAUAUCUCAUUCUUG   | 1172 | 484-502 |
| AD-70696 | UAUGGUUAAGAACUGAGCA  | 989 | 495-513 | UGCUCAGUUUCUAUACCAUA  | 1173 | 495-513 |
| AD-70697 | UGAGCAAGCAGCUGUGGCA  | 990 | 508-526 | UGCCACAGCUGCUUGCUCA   | 1174 | 508-526 |
| AD-70698 | GCUGGGCCAGAUGCCAGU   | 991 | 518-536 | ACUGGCACUUGGCCACAGC   | 1175 | 518-536 |
| AD-70699 | AUGCCAGUGCAAGGUCCU   | 992 | 529-547 | AGGACCCUUGCACUGGCAU   | 1176 | 529-547 |

[0866]

|          |                      |      |         |                      |      |         |
|----------|----------------------|------|---------|----------------------|------|---------|
| AD-70700 | AAGGGUCCUGAUGCCACU   | 993  | 539-557 | AGUGGGCAUCAGGACCCUU  | 1177 | 539-557 |
| AD-70701 | UGCCACUCCAGCGGCUA    | 994  | 550-568 | UAGCCGUGGCAGUGGGCA   | 1178 | 550-568 |
| AD-70702 | CGGUGGCCAGCCAGGCU    | 995  | 563-581 | AGGCCUGGUGGCAGCCG    | 1179 | 563-581 |
| AD-70703 | AGCCAGGCCUGCCGACCA   | 996  | 572-590 | UGGUGCGCAGGCCUUGGU   | 1180 | 572-590 |
| AD-70704 | CGCACCAACCCGUGCCUA   | 997  | 584-602 | UGAGGCACGGUUGGUGCG   | 1181 | 584-602 |
| AD-70705 | UGCCUCCAUGGGGGUGGCU  | 998  | 596-614 | AGCGACCCCAUGGAGGCA   | 1182 | 596-614 |
| AD-70706 | GGGUGCGUGCCUAGAGGU   | 999  | 606-624 | ACCUCUAGGCAGGACCCG   | 1183 | 606-624 |
| AD-70707 | CUAGAGGUGGAGGGCCACA  | 1000 | 617-635 | UGUGGCCUCCACCUUCUAG  | 1184 | 617-635 |
| AD-70708 | AGGGCCACCGCCUGUGCCA  | 1001 | 627-645 | UGGCACAGCGGUGGCCCCU  | 1185 | 627-645 |
| AD-70709 | UGUGCCACUGCCCGGUGGA  | 1002 | 639-657 | UCCACCGGCAGUGGCACA   | 1186 | 639-657 |
| AD-70710 | CGGUGGGCUACACCGGAGA  | 1003 | 651-669 | UCUCCGGUGUAGCCACCG   | 1187 | 651-669 |
| AD-70711 | ACCGAGCCUUCUGCGACA   | 1004 | 662-680 | UGUCGCAGAAGGCUCCGGU  | 1188 | 662-680 |
| AD-70712 | UUCUGCGACGUGGACACCA  | 1005 | 671-689 | UGGUGUCCACGUCGCAGAA  | 1189 | 671-689 |
| AD-70713 | GACACCAAGCAAGCUGCU   | 1006 | 683-701 | AGCAGCUUGCCUUGGUGUC  | 1190 | 683-701 |
| AD-70714 | CAAGCUGCUAUGAUGGCCA  | 1007 | 693-711 | UGGCCAUCAUAGCAGCUUG  | 1191 | 693-711 |
| AD-70715 | GAUGGCCGCGGCUACGCU   | 1008 | 704-722 | AGCUGAGCCCGCGGCCAUC  | 1192 | 704-722 |
| AD-70716 | UCAGCUACCGCGGCUUGGA  | 1009 | 717-735 | UCCAGGCCGCGGUAGCUGA  | 1193 | 717-735 |
| AD-70717 | CGGCCUGGCCAGGACACCA  | 1010 | 727-745 | UGUGGUCUUGGCCAGGCCG  | 1194 | 727-745 |
| AD-70718 | AGGACCACGCUUCUGGGUA  | 1011 | 737-755 | UACCCAGAGCGUGGUGCCU  | 1195 | 737-755 |
| AD-70719 | UCGGGUGCGCCCUUGUCAGA | 1012 | 749-767 | UCUGACAGGGCGCACCCCGA | 1196 | 749-767 |
| AD-70720 | CUGACAGCCGUGGGCCUCA  | 1013 | 760-778 | UGAGGCCACGGCUGACAG   | 1197 | 760-778 |
| AD-70721 | UGGGCCUCGGAGGCCACCU  | 1014 | 770-788 | AGGUGGCCUCCGAGGCCCA  | 1198 | 770-788 |
| AD-70722 | CCACCUACCGGAACGUGAA  | 1015 | 783-801 | UUCACGUUCCGUAAGGUGG  | 1199 | 783-801 |
| AD-70723 | AACGUGACUGCCGACGAAA  | 1016 | 794-812 | UUUGCUCGGCAGUCACGUU  | 1200 | 794-812 |
| AD-70724 | CGAGCAAGCGCGGAACUGA  | 1017 | 805-823 | UCAGUCCCGCUCUUCG     | 1201 | 805-823 |
| AD-70725 | CGGAACUGGGGACUGGGCA  | 1018 | 815-833 | UGCCACGUCCCAAGUUCG   | 1202 | 815-833 |

[0867]

|          |                      |      |           |                      |      |           |
|----------|----------------------|------|-----------|----------------------|------|-----------|
| AD-70726 | GACUGGCGGCCACGCCUU   | 1019 | 825-843   | AAGCGUGGCCGCCAGUC    | 1203 | 825-843   |
| AD-70727 | ACGCCUUCUGCGGAACCA   | 1020 | 837-855   | UGGUUCCGGGCAAGAGCGU  | 1204 | 837-855   |
| AD-70728 | CGGAACCCGGACAACGACA  | 1021 | 848-866   | UGUCGUUGUCCGGGUUCCG  | 1205 | 848-866   |
| AD-70729 | AACGACAUCGCGCCGUGU   | 1022 | 860-878   | ACCACGGGCGGAUUGUGUU  | 1206 | 860-878   |
| AD-70730 | GCCCGUGGUGUUCUGUCU   | 1023 | 870-888   | AGCACGAAGCACACCGGC   | 1207 | 870-888   |
| AD-70731 | UUCGUGCUAACC CGACA   | 1024 | 881-899   | UGUCGCGGUUACACAGAA   | 1208 | 881-899   |
| AD-70732 | ACCGGACCGGCUAGCUA    | 1025 | 891-909   | UAGCUCAGCCGGUUGCGGU  | 1209 | 891-909   |
| AD-70733 | CUGAGCUGGGAGUACUGCA  | 1026 | 902-920   | UGCAGUACUCCAGCUCAG   | 1210 | 902-920   |
| AD-70734 | UACUGCACCUGGCACAGU   | 1027 | 914-932   | ACUGGCCAGGUCGCAGUA   | 1211 | 914-932   |
| AD-70735 | UGGCACAGUGCCAGACCCA  | 1028 | 924-942   | UGGGUCUGGCACUUGGCCA  | 1212 | 924-942   |
| AD-70736 | AGACCCAAACCCAGGCGGA  | 1029 | 936-954   | UCCGCGUUGGUUGGGGUCU  | 1213 | 936-954   |
| AD-70737 | AGGCGCGCCUCCGACCCA   | 1030 | 948-966   | UGGGUCGGAGGCGCGCCU   | 1214 | 948-966   |
| AD-70738 | UCCGACCCCGGUGUCCCCU  | 1031 | 958-976   | AGGGACACCGGGGUCGGA   | 1215 | 958-976   |
| AD-70739 | UGUCCCUAGGCUUCAUGU   | 1032 | 969-987   | ACAUAAGCCUAGGGGACA   | 1216 | 969-987   |
| AD-70740 | UUCAUUCCCAUCUAGCA    | 1033 | 981-999   | UGCAUGAGUGGACAUAGAA  | 1217 | 981-999   |
| AD-70741 | ACUCAUGCCCGCGCAGCCA  | 1034 | 991-1009  | UGGCUGCCGGGCAUGAGU   | 1218 | 991-1009  |
| AD-70742 | CGCAGCCGGCACCGCCGAA  | 1035 | 1002-1020 | UUCGGCGGUGCCGGCUGCG  | 1219 | 1002-1020 |
| AD-70743 | ACCGCCGAAGCCUCAGCCA  | 1036 | 1012-1030 | UGGCUAGAGGCUUCGGCGGU | 1220 | 1012-1030 |
| AD-70744 | UCAGCCACGACCCCGACA   | 1037 | 1024-1042 | UGUCCGGGUCUGGGGCUGA  | 1221 | 1024-1042 |
| AD-70745 | ACCGGACCCCGCCUCAGU   | 1038 | 1034-1052 | ACUGAGCGGGGUCCGGGU   | 1222 | 1034-1052 |
| AD-70562 | CCUCAGUCCCAAGACCCCGA | 1039 | 1046-1064 | UCGGGUCUUGGACUAGAG   | 1223 | 1046-1064 |
| AD-70563 | AGACCCGGGAGCCUUGCA   | 1040 | 1056-1074 | UGCAAAGGCUCCCGGGUCU  | 1224 | 1056-1074 |
| AD-70564 | CCUUGCCGGCGAAGCGGGA  | 1041 | 1068-1086 | UCCCGCUUCGCCGGCAAGG  | 1225 | 1068-1086 |
| AD-70565 | AAGCGGAGCAGCCGCCUU   | 1042 | 1079-1097 | AAGCGGCUUGCUCCCGCUU  | 1226 | 1079-1097 |
| AD-70566 | AGCCGCCUUCUCCUGACCAA | 1043 | 1089-1107 | UUGGUCAGGGAAGGCGGCU  | 1227 | 1089-1107 |
| AD-70567 | UGACCAGGAACGGCCACU   | 1044 | 1101-1119 | AGUGGCGCCUUCUUGGUCA  | 1228 | 1101-1119 |



|          |                       |      |           |                      |      |           |
|----------|-----------------------|------|-----------|----------------------|------|-----------|
| AD-70568 | CGGCCACUGAGCUGCGGA    | 1045 | 1111-1129 | UCCGCAGCUCAGUGGGCCG  | 1229 | 1111-1129 |
| AD-70569 | UGCGGCAGCGGUCCGCA     | 1046 | 1124-1142 | UGCGAGCCGCUGCCCGCA   | 1230 | 1124-1142 |
| AD-70570 | CGGCUCCGCAAGAGUCUGU   | 1047 | 1133-1151 | ACAGACUCUUGCGGAGCCG  | 1231 | 1133-1151 |
| AD-70571 | AGUCUGUCUUCGAGACCA    | 1048 | 1145-1163 | UGGUAUCGAAGACAGACU   | 1232 | 1145-1163 |
| AD-70572 | CGAUGACCCGCGUCUUGA    | 1049 | 1155-1173 | UCAAACGACGGGUGUAUCG  | 1233 | 1155-1173 |
| AD-70573 | UCGUUGGCGGCGUGGUGGA   | 1050 | 1167-1185 | UCCACGAGCCGCCAACGA   | 1234 | 1167-1185 |
| AD-70574 | UGGUGGCGCUACGCGGGGA   | 1051 | 1179-1197 | UCCCGCGUAGCGCCACCA   | 1235 | 1179-1197 |
| AD-70575 | UACGCGGGCGCACCCCUA    | 1052 | 1188-1206 | UAGGGUGCGGCCCGCGGUA  | 1236 | 1188-1206 |
| AD-70576 | ACCCCUACAUCCGCGCGCU   | 1053 | 1200-1218 | AGCGGCGGAUGUAGGGGU   | 1237 | 1200-1218 |
| AD-70577 | GCCGCGCUACUGGGGCA     | 1054 | 1211-1229 | UGCCCAAGUACAGCGCGGC  | 1238 | 1211-1229 |
| AD-70578 | CUGGGCCACAGUUCUGA     | 1055 | 1222-1240 | UCAGAAACUUGGCCCCAG   | 1239 | 1222-1240 |
| AD-70579 | UUUCUGCCCGGCAGCCUA    | 1056 | 1234-1252 | UAGGCUCCCGCGCAGAAA   | 1240 | 1234-1252 |
| AD-70580 | CGGCAGCCUACUCCGCCCA   | 1057 | 1243-1261 | UGGGCGAUGAGGCUGCCG   | 1241 | 1243-1261 |
| AD-70581 | UCGCCCCUGCUGGGUGCU    | 1058 | 1254-1272 | AGCACCCAGCAGGGGGCGA  | 1242 | 1254-1272 |
| AD-70582 | UGGUGCUGACGGCCGCUA    | 1059 | 1265-1283 | UAGCGCCGUCAGCACCCA   | 1243 | 1265-1283 |
| AD-70583 | GCCGCUACUGCCUCCAGA    | 1060 | 1277-1295 | UCUGAGGCAGUAGCGGCG   | 1244 | 1277-1295 |
| AD-70584 | CUGCAGGACCGGCCCGCAA   | 1061 | 1289-1307 | UUGCGGCCCGGUCCUGCAG  | 1245 | 1289-1307 |
| AD-70585 | GGCCCGCACCCGAGGAUCU   | 1062 | 1299-1317 | AGAUCCUGGGUGCGGGCC   | 1246 | 1299-1317 |
| AD-70586 | CGAGGAUCUGACGGUGGUA   | 1063 | 1309-1327 | UACCACCGUCAGAUCCUCG  | 1247 | 1309-1327 |
| AD-70587 | GUGGUGCUGGCCAGGAAA    | 1064 | 1322-1340 | UUUCCUGGCCGAGCACAC   | 1248 | 1322-1340 |
| AD-70588 | GCCAGGAACGCCGUAACCA   | 1065 | 1332-1350 | UGGUACGGCGUCCUGGC    | 1249 | 1332-1350 |
| AD-70589 | CGUACCACAGCUGUGAGA    | 1066 | 1343-1361 | UCUCACAGCUGUGGUUACG  | 1250 | 1343-1361 |
| AD-70590 | UGUAGCCGUGCCAGACGU    | 1067 | 1355-1373 | ACGUCUGGCACGGCUCACA  | 1251 | 1355-1373 |
| AD-70591 | UGCCAGAGUUUGCCGUGA    | 1068 | 1364-1382 | UCACGGCCAAACGUCUGGCA | 1252 | 1364-1382 |
| AD-70592 | GCCGUGCGCUCUCCUACCCGU | 1069 | 1376-1394 | AGCGUAGGAGCGCACGGC   | 1253 | 1376-1394 |
| AD-70593 | UACCGCUUGCACGAGGCCU   | 1070 | 1388-1406 | AGGCCUCUGCAAGCGGUA   | 1254 | 1388-1406 |

|          |                     |      |           |                      |      |           |
|----------|---------------------|------|-----------|----------------------|------|-----------|
| AD-70594 | ACGAGGCCUUCUCGCCCGU | 1071 | 1398-1416 | ACGGCGAGAAAGGCCUCGU  | 1255 | 1398-1416 |
| AD-70595 | UCGCCCGUACGUACCGA   | 1072 | 1409-1427 | UCUGUAGCUGACGGCGA    | 1256 | 1409-1427 |
| AD-70596 | CUACCAGCACGACCGGU   | 1073 | 1420-1438 | AGCCAGGUCUGUCGUAG    | 1257 | 1420-1438 |
| AD-70597 | ACUUGCUCUGUUGCGCU   | 1074 | 1431-1449 | AGGCGAACAGAGCCAGGU   | 1258 | 1431-1449 |
| AD-70598 | UUGCCCUUCAGGAGUA    | 1075 | 1442-1460 | UAUCCUCCUGAAGGCGAA   | 1259 | 1442-1460 |
| AD-70599 | GAGGAUGCGGACGGAGCU  | 1076 | 1454-1472 | AGCUGCCGUCCGUAUCCU   | 1260 | 1454-1472 |
| AD-70600 | ACGGCAGCUGCGCGUCCU  | 1077 | 1464-1482 | AGGAGCGCAGCUGCCGU    | 1261 | 1464-1482 |
| AD-70601 | CGCUCUUGCGCCUACGU   | 1078 | 1476-1494 | ACGUAAGGCGACAGGAGCG  | 1262 | 1476-1494 |
| AD-70602 | CCUACGUUCAGCCGGUGU  | 1079 | 1487-1505 | ACACGGCUGAACGUAAGG   | 1263 | 1487-1505 |
| AD-70603 | AGCCGGUGGCCUGCCAAA  | 1080 | 1497-1515 | UUUGGAGGCACACCGGCU   | 1264 | 1497-1515 |
| AD-70604 | UGCCAGCGCGCGCGCA    | 1081 | 1509-1527 | UGCGCGCGCGCGUUGGCA   | 1265 | 1509-1527 |
| AD-70605 | CGCGCGCGACCCUCCGA   | 1082 | 1518-1536 | UCGGAGGUCGCGCGCGC    | 1266 | 1518-1536 |
| AD-70606 | CCUCCGAGACACGUCU    | 1083 | 1529-1547 | AGAGCUGGUCUCGGAGGG   | 1267 | 1529-1547 |
| AD-70607 | CGCUCGCCAGUGGCCGA   | 1084 | 1542-1560 | UCGGCCACCUGGCAGAGCG  | 1268 | 1542-1560 |
| AD-70608 | AGGUGCCGGCUGGGGCCA  | 1085 | 1551-1569 | UGGCCCGAGCCGGCCACCU  | 1269 | 1551-1569 |
| AD-70609 | UGGGGCCACGAGUUCGAGA | 1086 | 1562-1580 | UCUCGAAACUGGUGGCCCCA | 1270 | 1562-1580 |
| AD-70610 | UUCGAGGGGCGGAGGAAU  | 1087 | 1574-1592 | AUUCUCCGCCCCUCUGAA   | 1271 | 1574-1592 |
| AD-70611 | CGGAGGAAUAGCCAGCUU  | 1088 | 1584-1602 | AAGCUGGCAUAUUCUCCCG  | 1272 | 1584-1602 |
| AD-70612 | CAGCUUCCUGCAGGAGGCA | 1089 | 1597-1615 | UGCCUCCUGCAGGAAAGCUG | 1273 | 1597-1615 |
| AD-70613 | AGGAGGCGCAGGUACCGUU | 1090 | 1608-1626 | AACGGUACCUUGCGCUCCU  | 1274 | 1608-1626 |
| AD-70614 | AGGUACCGUUCUCCUCCU  | 1091 | 1617-1635 | AGGGAGAGGAACGUACCU   | 1275 | 1617-1635 |
| AD-70615 | CUUCUCCUGGAGCGCUGCU | 1092 | 1628-1646 | AGCAGCGUCCAGGGAGAG   | 1276 | 1628-1646 |
| AD-70616 | CGCUGCUCAGCCCGGACA  | 1093 | 1640-1658 | UGUCCGGGGCUGAGCAGCG  | 1277 | 1640-1658 |
| AD-70617 | CCGGACGUGCACGGAUCCU | 1094 | 1652-1670 | AGGAUCCGUGCAGCUCCGG  | 1278 | 1652-1670 |
| AD-70618 | CGGAUCCUCCAUCCUCCCA | 1095 | 1663-1681 | UGGGAGGAUGGAGGAUCCG  | 1279 | 1663-1681 |
| AD-70619 | CAUCCUCCCGGCAUGCUA  | 1096 | 1672-1690 | UAGCAUCCCGGGAGGAUG   | 1280 | 1672-1690 |

[0870]

|          |                      |      |           |                      |      |           |
|----------|----------------------|------|-----------|----------------------|------|-----------|
| AD-70620 | CAUGCUCUGCGCAGGGUUA  | 1097 | 1684-1702 | UAACCCUUGCGCAGAGCAUG | 1281 | 1684-1702 |
| AD-70621 | AGGUUCCUCGAGGGCGGA   | 1098 | 1696-1714 | UCCGCCUCUGAGGAACCCU  | 1282 | 1696-1714 |
| AD-70622 | GAGGGCGCACCGAUGCGU   | 1099 | 1706-1724 | ACGCAUCGGUGCCGCCUUC  | 1283 | 1706-1724 |
| AD-70623 | GAUCGUGCCAGGGUGAUU   | 1100 | 1718-1736 | AAUCACCCUUGCACGCAUC  | 1284 | 1718-1736 |
| AD-70624 | AGGUGAUUCCGGAGGCCA   | 1101 | 1728-1746 | UGGCCUCCGGAAUACCCU   | 1285 | 1728-1746 |
| AD-70625 | CGGAGCCCGCUGGUGUGU   | 1102 | 1738-1756 | ACACACAGCGGGCCUCCG   | 1286 | 1738-1756 |
| AD-70626 | GGUGUGAGGACCAAGCU    | 1103 | 1750-1768 | AGCUUGGUCCUACACACC   | 1287 | 1750-1768 |
| AD-70627 | CCAAAGCUCAGAGCGCCGA  | 1104 | 1762-1780 | UCGGCGCUCUGCAGCUUGG  | 1288 | 1762-1780 |
| AD-70628 | AGAGCGCCGGCUCACCCUA  | 1105 | 1771-1789 | UAGGUGAGCCGGCGCUCU   | 1289 | 1771-1789 |
| AD-70629 | UCACCCUGCAAGCAUCAU   | 1106 | 1782-1800 | AUGAUGCCUUGCAGGGUGA  | 1290 | 1782-1800 |
| AD-70630 | GGCAUCAUCAGCUGGGGAU  | 1107 | 1793-1811 | AUCCCAAGCUGAUGAUGCC  | 1291 | 1793-1811 |
| AD-70631 | CUGGGAUCCGGCUGUGGU   | 1108 | 1804-1822 | ACCACAGCCCGAUCCCCAG  | 1292 | 1804-1822 |
| AD-70632 | UGUGGUGACCGCAACAAGA  | 1109 | 1817-1835 | UCUUGUUGCGGUCACCACA  | 1293 | 1817-1835 |
| AD-70633 | CAACAAGCCAGGCGUCUAA  | 1110 | 1828-1846 | UUAGACGCCUGGCUUGUUG  | 1294 | 1828-1846 |
| AD-70634 | AGCGUCUACACCGAUGUA   | 1111 | 1837-1855 | UACAUCGGUGUAGACGCCU  | 1295 | 1837-1855 |
| AD-70635 | GAUGUGGCCUACUACCUGA  | 1112 | 1850-1868 | UCAGGUAGUAGGCCACAUC  | 1296 | 1850-1868 |
| AD-70636 | UACUACCUUGGCCUGGAUCA | 1113 | 1859-1877 | UGAUCACAGGCCAGGUAGUA | 1297 | 1859-1877 |
| AD-70637 | CUGGAUCCGGGAGCACACA  | 1114 | 1870-1888 | UGUGUGCUCCCGAUCCAG   | 1298 | 1870-1888 |
| AD-70638 | AGCACACCGUUUCCUGAUU  | 1115 | 1881-1899 | AAUCAGGAAACGGUGUGCU  | 1299 | 1881-1899 |
| AD-70639 | UCCUGAUUGCUCAGGGACU  | 1116 | 1892-1910 | AGUCCUGAGCAAUUCAGGA  | 1300 | 1892-1910 |
| AD-70640 | CAGGGACUCAUCUUUCCCU  | 1117 | 1903-1921 | AGGAAAGAUAGUCCCUUG   | 1301 | 1903-1921 |
| AD-70641 | UUUCCCUCCUUGGUGAUUA  | 1118 | 1915-1933 | UAAUCACCAAGGAGGGAAA  | 1302 | 1915-1933 |
| AD-70642 | UGGUGAUUCCGCAGUGAGA  | 1119 | 1925-1943 | UCUCACUUGCGAAUACCCA  | 1303 | 1925-1943 |
| AD-70643 | AGUGAGAGUGGCUGGGA    | 1120 | 1937-1955 | UCCAGCCACUCUCUCACU   | 1304 | 1937-1955 |
| AD-70644 | GCUGGGGAUGGAAGGCAA   | 1121 | 1949-1967 | UUGCCUUCCAUGCCCCAGC  | 1305 | 1949-1967 |
| AD-70645 | UGGAAGCAAGAUUGUGUA   | 1122 | 1958-1976 | UACACAAUCUUGCCUCCA   | 1306 | 1958-1976 |

[0871]

[0872]

|          |              |              |      |           |           |            |      |           |
|----------|--------------|--------------|------|-----------|-----------|------------|------|-----------|
| AD-70646 | UUUGUCCCAUUC | CCCCCAA      | 1123 | 1970-1988 | UUGGGGAAU | UGGACACAA  | 1307 | 1970-1988 |
| AD-70647 | UCCCCAGUC    | GGCCAGCU     | 1124 | 1981-1999 | AGCUGCCGC | ACUGGGGA   | 1308 | 1981-1999 |
| AD-70648 | GCCAGCUC     | CGCCAGGAU    | 1125 | 1993-2011 | AUCCUGGCG | CGAGCUGGC  | 1309 | 1993-2011 |
| AD-70649 | GCCAGGAU     | GGCCAGGAAA   | 1126 | 2004-2022 | UUUCCUGCG | CAUCCUGGC  | 1310 | 2004-2022 |
| AD-70650 | GCAGGAAC     | UCAAUAAAGUA  | 1127 | 2015-2033 | UACUUUAUU | GAGUUCUUGC | 1311 | 2015-2033 |
| AD-70651 | AAUAAAAG     | UCUUUGAAAAU  | 1128 | 2025-2043 | AUUUCAAAG | CACUUUAUU  | 1312 | 2025-2043 |
| AD-70652 | UUAAAAU      | UGCUGAGAAAAA | 1129 | 2036-2054 | UUUUUCUC  | AGCAUUUCAA | 1313 | 2036-2054 |

표 21. F12 변형된 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 서열 5'에서 3' | SEQ ID NO | 안티센스 서열 5'에서 3' | SEQ ID NO | mRNA 표적 서열  | SEQ ID NO |
|------------|---------------|-----------|-----------------|-----------|-------------|-----------|
| AD-70653   | GACUCCUGGAU   | 1314      | AGCUGCCUAUCC    | 1498      | GACUCCUGGAU | 1682      |
| AD-70654   | UAGGCAGCUGG   | 1315      | UCGUUGGUUCC     | 1499      | UAGGCAGCUGG | 1683      |
| AD-70655   | ACCAACGGACG   | 1316      | AUGGCAUCCG      | 1500      | ACCAACGGACG | 1684      |
| AD-70656   | AUGCCAU       | 1317      | AGCAGAGCCCU     | 1501      | AUGCCAU     | 1685      |
| AD-70657   | GCUCUGCUGCU   | 1318      | ACCCAGGAGAG     | 1502      | GCUCUGCUGCU | 1686      |
| AD-70658   | UCCUGGGGUU    | 1319      | ACCAGCAGGA      | 1503      | UCCUGGGGUU  | 1687      |
| AD-70659   | CUGCUGGUGAG   | 1320      | ACUCCAAGCUC     | 1504      | CUGCUGGUGAG | 1688      |
| AD-70660   | CUUGGAGUCA    | 1321      | UGAAAAGUUG      | 1505      | CUUGGAGUCA  | 1689      |
| AD-70661   | ACUUCGAUUC    | 1322      | UCAAGGUGGA      | 1506      | ACUUCGAUUC  | 1690      |
| AD-70662   | CCACCUUGGGA   | 1323      | UGGGGCUUCC      | 1507      | CCACCUUGGGA | 1691      |
| AD-70663   | GCCCCAAGGAG   | 1324      | ACUU AUGCUCC    | 1508      | GCCCCAAGGAG | 1692      |
| AD-70664   | CAUAGUACAA    | 1325      | UUUCAGCUUU      | 1509      | CAUAGUACAA  | 1693      |
| AD-70665   | AAGCUGAAGAG   | 1326      | ACUGUGCUCU      | 1510      | AAGCUGAAGAG | 1694      |
| AD-70666   | ACACAGUCGUU   | 1327      | ACAGUGAGA       | 1511      | ACACAGUCGUU | 1695      |
| AD-70667   | UUUCACUGUC    | 1328      | UCCCCGGUG       | 1512      | UUUCACUGUC  | 1696      |

|          |                          |      |                          |      |                      |      |
|----------|--------------------------|------|--------------------------|------|----------------------|------|
| AD-70668 | ACGGGGAGCCCUGCCACUdTdT   | 1329 | AGUGCAGGGCUCUCCCGGdTdT   | 1513 | ACGGGGAGCCCUGCCACU   | 1697 |
| AD-70669 | UGCCACUUCUCCCUUCCAGUdTdT | 1330 | ACUGAAGGGGAAGUGGCAdTdT   | 1514 | UGCCACUUCUCCCUUCCAGU | 1698 |
| AD-70670 | UUCCAGUACCCGGCAGAdTdT    | 1331 | UCUGCCGGUGGUACUUGGAAdTdT | 1515 | UUCCAGUACCCGGCAGC    | 1699 |
| AD-70671 | ACGGCAGCUGUACCCACAAdTdT  | 1332 | UUUGGUAACUUGCCGGdTdT     | 1516 | ACGGCAGCUGUACCCACA   | 1700 |
| AD-70672 | UACCACAAUUGUACCCACAAdTdT | 1333 | UUGGGUAACUUGUGGUAdTdT    | 1517 | UACCACAAUUGUACCCACA  | 1701 |
| AD-70673 | UACCACAAAGGGCCGCCAdTdT   | 1334 | UGGCCGGCCUUGUGGUAdTdT    | 1518 | UACCACAAAGGGCCGCCA   | 1702 |
| AD-70674 | GCCGGCCAGGCCUUCAGCAdTdT  | 1335 | UGCUGAGGGCCUGGCCGGdTdT   | 1519 | GCCGGCCAGGCCUUCAGCC  | 1703 |
| AD-70675 | CUCAGCCUUGUGUCUAAAdTdT   | 1336 | UUAGCACACAGGGCUGAdTdT    | 1520 | CUCAGCCUUGUGUCUAC    | 1704 |
| AD-70676 | UGUCUACCAACCCCAACUdTdT   | 1337 | AGUUGGGUGGUAGCACAdTdT    | 1521 | UGUCUACCAACCCCAACU   | 1705 |
| AD-70677 | ACCCCAACUUGAUCAGAdTdT    | 1338 | UCUGAUAAGUUGGGGdTdT      | 1522 | ACCCCAACUUGAUCAGG    | 1706 |
| AD-70678 | AUCAGGACGAGUUGGAdTdT     | 1339 | UCCCAUCGUGGUCCUAdTdT     | 1523 | AUCAGGACGAGUUGGG     | 1707 |
| AD-70679 | AGCGAUGGGGAUACUGUdTdT    | 1340 | AAACAGUAUCCCAUCGCUdTdT   | 1524 | AGCGAUGGGGAUACUGUU   | 1708 |
| AD-70680 | UACUGUUGGAGCCCAAGAdTdT   | 1341 | UCUUGGGCUCCAACAGUAdTdT   | 1525 | UACUGUUGGAGCCCAAGA   | 1709 |
| AD-70681 | CCAAGAAAGUGAAAGACCAdTdT  | 1342 | UGGUUUUUCACUUUUCUUGdTdT  | 1526 | CCAAGAAAGUGAAAGACCA  | 1710 |
| AD-70682 | AAAGACCACUGCAGCAACdTdT   | 1343 | GUUUCUGCAGUGGUCUdTdT     | 1527 | AAAGACCACUGCAGCAAC   | 1711 |
| AD-70683 | UGCAGCAACACAGCCCUdTdT    | 1344 | AGGGCUGUGUUGCUGCAdTdT    | 1528 | UGCAGCAACACAGCCCU    | 1712 |
| AD-70684 | AGCCCUGCCAGAAAGGAAdTdT   | 1345 | UUCUUUCUGGCAGGGCAdTdT    | 1529 | AGCCCUGCCAGAAAGGAG   | 1713 |
| AD-70685 | AGAAAGGAGGAGCUGUGdTdT    | 1346 | ACACAGGUCCCUUUCUdTdT     | 1530 | AGAAAGGAGGAGCUGUGU   | 1714 |
| AD-70686 | ACCUGUGGAACAUGCCAdTdT    | 1347 | UUGGCAUGUUCACACAGGdTdT   | 1531 | ACCUGUGGAACAUGCCAA   | 1715 |
| AD-70687 | AUGCCAAGCGGCCCCACUdTdT   | 1348 | AGUGGGGCCUUGGCAUdTdT     | 1532 | AUGCCAAGCGGCCCCACU   | 1716 |
| AD-70688 | GCCCCACUUCUCUGUCAdTdT    | 1349 | UGACAGAGACAGUGGGGCdTdT   | 1533 | GCCCCACUUCUCUGUCC    | 1717 |
| AD-70689 | CACCUCACUGGAAACCACUdTdT  | 1350 | AGUGGUUUCAGUGAGGUdTdT    | 1534 | CACCUCACUGGAAACCACU  | 1718 |
| AD-70690 | AACCACUGCCAGAAAGAGAdTdT  | 1351 | UCUCUUUCUGGCAGUGGUdTdT   | 1535 | AACCACUGCCAGAAAGAGA  | 1719 |
| AD-70691 | CAGAAAGAGAGUGUCUUUAdTdT  | 1352 | UAAAGCACUUCUUCUUGdTdT    | 1536 | CAGAAAGAGAGUGUCUUUG  | 1720 |
| AD-70692 | UGUUUGAGCCUCAGCUUAdTdT   | 1353 | UAAGCUGAGGCUCAAAGCAdTdT  | 1537 | UGUUUGAGCCUCAGCUUC   | 1721 |
| AD-70693 | CAGCUUCUCCGGUUUUUCAAdTdT | 1354 | UGAAAAACCGGAGAAAGCUGdTdT | 1538 | CAGCUUCUCCGGUUUUUCC  | 1722 |



|          |                          |      |                          |      |                         |      |
|----------|--------------------------|------|--------------------------|------|-------------------------|------|
| AD-70694 | CGUUUUUCCACAAGAAUAdTdT   | 1355 | UAUUCUUGUGGAAAACCCGdTdT  | 1539 | CGUUUUUCCACAAGAAUG      | 1723 |
| AD-70695 | CAAGAAUGAGAU AUGGUAdTdT  | 1356 | AUACCAUAUCUCAUUCUAdTdT   | 1540 | CAAGAAUGAGAU AUGGUAdTdT | 1724 |
| AD-70696 | UAUGGUUAUAGAACUGAGCAdTdT | 1357 | UGCUCAGUUCUAUACCAUdTdT   | 1541 | UAUGGUUAUAGAACUGAGCA    | 1725 |
| AD-70697 | UGAGCAAGCAGCUGUGGCAdTdT  | 1358 | UGCCACAGCUGUGCUCAdTdT    | 1542 | UGAGCAAGCAGCUGUGGCC     | 1726 |
| AD-70698 | GCUGUGGCCAGAU GCCAGUdTdT | 1359 | ACUGGCACUUGGCCACAGCAdTdT | 1543 | GCUGUGGCCAGAU GCCAGU    | 1727 |
| AD-70699 | AUGCCAGUGCAAGGUUCCUdTdT  | 1360 | AGGACCUUGCAGUGGCAdTdT    | 1544 | AUGCCAGUGCAAGGUUCCU     | 1728 |
| AD-70700 | AAGGUUCCUGAUGCCACUdTdT   | 1361 | AGUGGCACUAGGACCCUdTdT    | 1545 | AAGGUUCCUGAUGCCACU      | 1729 |
| AD-70701 | UGCCACUGCCAGCGGUAdTdT    | 1362 | UAGCCGUGGCAGUGGCAdTdT    | 1546 | UGCCACUGCCAGCGGU        | 1730 |
| AD-70702 | CGCUGGCCAGCCAGGCCUdTdT   | 1363 | AGGCUGGCUGGCCAGCCGdTdT   | 1547 | CGCUGGCCAGCCAGGCCU      | 1731 |
| AD-70703 | AGCCAGGCCUGCCGCACCAdTdT  | 1364 | UGGUGCCGCAGGCCUGGCCUdTdT | 1548 | AGCCAGGCCUGCCGCACCA     | 1732 |
| AD-70704 | CGCACCAACCCGUGCCUCAdTdT  | 1365 | UGAGGCACGGGUUGGUGCCAdTdT | 1549 | CGCACCAACCCGUGCCUCC     | 1733 |
| AD-70705 | UGCCUCCAUUGGGGUGCGUdTdT  | 1366 | AGCGACCCCAUGGAGGCAdTdT   | 1550 | UGCCUCCAUUGGGGUGCGU     | 1734 |
| AD-70706 | GGGUUCGUCUGCCUAGAGGUdTdT | 1367 | ACCUCUAGGCAGCGACCCAdTdT  | 1551 | GGGUUCGUCUGCCUAGAGGU    | 1735 |
| AD-70707 | CUAGAGGUGGAGGCCACAdTdT   | 1368 | UGUGGCCCUCCACCUUAGAdTdT  | 1552 | CUAGAGGUGGAGGCCACC      | 1736 |
| AD-70708 | AGGCCACCCGCCUGUGCCAdTdT  | 1369 | UGGCACAGCGGUGGCCUdTdT    | 1553 | AGGCCACCCGCCUGUGCCA     | 1737 |
| AD-70709 | UGGCCACUGCCCGUGGAdTdT    | 1370 | UCCACCGGCAGUGGCACAdTdT   | 1554 | UGGCCACUGCCCGUGGG       | 1738 |
| AD-70710 | CGGUGGGCUACACCGGAGdTdT   | 1371 | UCUCCGGUGUAGCCACCGdTdT   | 1555 | CGGUGGGCUACACCGGAGC     | 1739 |
| AD-70711 | ACCGAGCCUUCUGCGACAdTdT   | 1372 | UGUGCGACAAGGCUCCGGUdTdT  | 1556 | ACCGAGCCUUCUGCGAGC      | 1740 |
| AD-70712 | UUCUGCGACGUGGACACCAdTdT  | 1373 | UGGUGUCCACGUCGACAGAdTdT  | 1557 | UUCUGCGACGUGGACACCA     | 1741 |
| AD-70713 | GACACCAAGGCCAAGCUGCUdTdT | 1374 | AGCAGCUUGCCUUGGUGUCdTdT  | 1558 | GACACCAAGGCCAAGCUGCU    | 1742 |
| AD-70714 | CAAGCUGCUAUGAUGGCCAdTdT  | 1375 | UGGCCAUCAUAGCAGCUUUGdTdT | 1559 | CAAGCUGCUAUGAUGGCCG     | 1743 |
| AD-70715 | GAUGGCCGCGGGCUCAGCUdTdT  | 1376 | AGCUGAGCCCGCGGCCAUUCdTdT | 1560 | GAUGGCCGCGGGCUCAGCU     | 1744 |
| AD-70716 | UCAGCUACCGCGGCCUGGAdTdT  | 1377 | UCCAGGCCGCGGUAGCUGAdTdT  | 1561 | UCAGCUACCGCGGCCUGGC     | 1745 |
| AD-70717 | CGGCCUGGCCAGGACCAAdTdT   | 1378 | UGUGGUCUUGGCCAGGCCGdTdT  | 1562 | CGGCCUGGCCAGGACCAAG     | 1746 |
| AD-70718 | AGGACCACGUCUCGGGUAdTdT   | 1379 | UACCCGAGAGCGUGGUCUdTdT   | 1563 | AGGACCACGUCUCGGGU       | 1747 |
| AD-70719 | UCGGGUGCGCCUUGACAdTdT    | 1380 | UCUGACAGGGCGCACCCGAdTdT  | 1564 | UCGGGUGCGCCUUGACAGC     | 1748 |

|          |                          |      |                          |      |                      |      |
|----------|--------------------------|------|--------------------------|------|----------------------|------|
| AD-70720 | CUGUCAGCCGUGGGCCUCAdTdT  | 1381 | UGAGGCCACGGGUGACAGdTdT   | 1565 | CUGUCAGCCGUGGGCCUCG  | 1749 |
| AD-70721 | UGGGCUCGAGGCCACCUdTdT    | 1382 | AGGUGCCUCCGAGGCCAdTdT    | 1566 | UGGGCUCGAGGCCACCU    | 1750 |
| AD-70722 | CCACCUACCGGAACGUGAAdTdT  | 1383 | UUCACGUUCCGGUAGGUGdTdT   | 1567 | CCACCUACCGGAACGUGAC  | 1751 |
| AD-70723 | AACGUGACUGCCGAGCAAAdTdT  | 1384 | UUUGUCGGCAGUCACGUUdTdT   | 1568 | AACGUGACUGCCGAGCAAG  | 1752 |
| AD-70724 | CGAGCAAGCGCGGAACUGAdTdT  | 1385 | UCAGUCCCGGCUUGUCGdTdT    | 1569 | CGAGCAAGCGCGGAACUGG  | 1753 |
| AD-70725 | CGGAACUGGGGACUGGGCAdTdT  | 1386 | UGCCAGUCCCGCCAGUCCGdTdT  | 1570 | CGGAACUGGGGACUGGGCG  | 1754 |
| AD-70726 | GACUGGGGGCCACGCCUdTdT    | 1387 | AAGGUGGGCGGCCAGUCdTdT    | 1571 | GACUGGGGGCCACGCCUU   | 1755 |
| AD-70727 | ACGCCUUCUGCGGAACCAdTdT   | 1388 | UGGUUCCGGGAGAGGGGdTdT    | 1572 | ACGCCUUCUGCGGAACCC   | 1756 |
| AD-70728 | CGGAACCCGGACAAGACAdTdT   | 1389 | UGUGUUGUCCCGGUUCCGdTdT   | 1573 | CGGAACCCGGACAAGACA   | 1757 |
| AD-70729 | AACGACAUCCGCCGUGGUdTdT   | 1390 | ACCAGGGCGGAUGUCUdTdT     | 1574 | AACGACAUCCGCCGUGGU   | 1758 |
| AD-70730 | GCCCGUGGUGCUUCUGCUdTdT   | 1391 | AGCACGAAGCACACGGGdTdT    | 1575 | GCCCGUGGUGCUUCUGCU   | 1759 |
| AD-70731 | UUCGUGCUGAACCGCACAdTdT   | 1392 | UGUCGCGGUUCAGCACAdTdT    | 1576 | UUCGUGCUGAACCGCAC    | 1760 |
| AD-70732 | ACCGCACCGGCUAGAGCUAdTdT  | 1393 | UAGCUCAGCCGGUCCGGdTdT    | 1577 | ACCGCACCGGCUAGAGCU   | 1761 |
| AD-70733 | CUGAGCUGGGAGUACUAGAdTdT  | 1394 | UGCAGUACUCCAGCUCAdTdT    | 1578 | CUGAGCUGGGAGUACU     | 1762 |
| AD-70734 | UACUGCGACCUUGGCACAGUdTdT | 1395 | ACUGUGCCAGGUCGACAGUdTdT  | 1579 | UACUGCGACCUUGGCACAGU | 1763 |
| AD-70735 | UGGCACAGUGCCAGACCCAdTdT  | 1396 | UGGGUCUGGCACUGUGCCAdTdT  | 1580 | UGGCACAGUGCCAGACCC   | 1764 |
| AD-70736 | AGACCCAAACCCAGGCGGAdTdT  | 1397 | UCCGCCUGGUGUUGGGGUCUdTdT | 1581 | AGACCCAAACCCAGGCGGC  | 1765 |
| AD-70737 | AGGCGGCGCUCCGACCCAdTdT   | 1398 | UGGGUCGGAGGCGCGCCUdTdT   | 1582 | AGGCGGCGCUCCGACCC    | 1766 |
| AD-70738 | UCCGACCCCGGUGUCCCUdTdT   | 1399 | AGGGACACCGGGGUCGGAdTdT   | 1583 | UCCGACCCCGGUGUCCCU   | 1767 |
| AD-70739 | UGUCCCUUAGGCUUUAUGUdTdT  | 1400 | ACAUGAAGCCUAGGGGACAdTdT  | 1584 | UGUCCCUUAGGCUUUAUGU  | 1768 |
| AD-70740 | UUCAUUCCCCACUCAUGCAdTdT  | 1401 | UGCAUAGUGGGACAUGAAdTdT   | 1585 | UUCAUUCCCCACUCAUGCC  | 1769 |
| AD-70741 | ACUCAUGCCCGCGCAGCCAdTdT  | 1402 | UGGCUGCCCGGGCAUGAGUdTdT  | 1586 | ACUCAUGCCCGCGCAGCCG  | 1770 |
| AD-70742 | CGCAGCCGCGACCCCGAAdTdT   | 1403 | UUCGGCGGUGCCGCUUCGAdTdT  | 1587 | CGCAGCCGCGACCCCGAA   | 1771 |
| AD-70743 | ACCGCCGAAGCCUACGCCAdTdT  | 1404 | UGGCUAGAGCUUCGGCGGUdTdT  | 1588 | ACCGCCGAAGCCUACGCC   | 1772 |
| AD-70744 | UCAGCCACGACCCGGACAdTdT   | 1405 | UGUCCGGGUGUGGGCUGAdTdT   | 1589 | UCAGCCACGACCCGGACC   | 1773 |
| AD-70745 | ACCGGACCCCGCCUCAGUdTdT   | 1406 | ACUGAGGCGGGGUCGGGUdTdT   | 1590 | ACCGGACCCCGCCUCAGU   | 1774 |

|          |                         |      |                          |      |                     |      |
|----------|-------------------------|------|--------------------------|------|---------------------|------|
| AD-70562 | CCUCAGUCCAGACCCCGAdTdT  | 1407 | UCGGGUCUUGGGACUUGAGGdTdT | 1591 | CCUCAGUCCAGACCCCGG  | 1775 |
| AD-70563 | AGACCCCGGAGCCUUGCAdTdT  | 1408 | UGCAAGGCUCCCGGGGUCUdTdT  | 1592 | AGACCCCGGAGCCUUGCC  | 1776 |
| AD-70564 | CCUUGCCCGGGAAGCGGAdTdT  | 1409 | UCCCGCUUCGCGGCAAGGdTdT   | 1593 | CCUUGCCCGGAAGCGGA   | 1777 |
| AD-70565 | AAGCGGAGCAGCCGCCUdTdT   | 1410 | AAGCGGCUUCGCGGCUdTdT     | 1594 | AAGCGGAGCAGCCGCCUU  | 1778 |
| AD-70566 | AGCCGCCUUCUUGACCAAdTdT  | 1411 | UUGUAGGGAAGCGGCUdTdT     | 1595 | AGCCGCCUUCUUGACCA   | 1779 |
| AD-70567 | UGACAGGAAGGGCCACUdTdT   | 1412 | AGUGGCGUUCUUGGUCAdTdT    | 1596 | UGACAGGAACGGCCACU   | 1780 |
| AD-70568 | CGCCACUUGAGUCGCGGAdTdT  | 1413 | UCCGAGCUCAGUGGGCCdTdT    | 1597 | CGCCACUUGAGUCGCGG   | 1781 |
| AD-70569 | UGGGGAGCGGCUCCGAdTdT    | 1414 | UGCGAGCCGUCGCCGCAdTdT    | 1598 | UGGGGAGCGGCUCCGCA   | 1782 |
| AD-70570 | CGGUCCGCAAGAGUUGUdTdT   | 1415 | ACAGACUUCGCGGAGCCdTdT    | 1599 | CGGUCCGCAAGAGUCUGU  | 1783 |
| AD-70571 | AGUCUGUCUUGAGACAdTdT    | 1416 | UGGUAUCGAAAGACAGUdTdT    | 1600 | AGUCUGUCUUGAGACCC   | 1784 |
| AD-70572 | CGAUGACCCGUCUGUAdTdT    | 1417 | UCAACGACGCGGUCUAdTdT     | 1601 | CGAUGACCCGUCUGG     | 1785 |
| AD-70573 | UCGUUGGGGGCUGGUGGAdTdT  | 1418 | UCCACAGCCCGCAACGdTdT     | 1602 | UCGUUGGGGGCUGGUGG   | 1786 |
| AD-70574 | UGGUGCGCUACGCGGGGAdTdT  | 1419 | UCCCGCGUAGCGCCACCAdTdT   | 1603 | UGGUGCGCUACGCGGGC   | 1787 |
| AD-70575 | UACGCGGGCGCACCCCUAdTdT  | 1420 | UAGGGUGCGCCCCCGUAdTdT    | 1604 | UACGCGGGCGCACCCCUA  | 1788 |
| AD-70576 | ACCCUACAUCCGCGGCUdTdT   | 1421 | AGCGGGCGAUUAGGGGdTdT     | 1605 | ACCCUACAUCCGCGCGCU  | 1789 |
| AD-70577 | GCCGCGUCUACUGGGGCAdTdT  | 1422 | UGCCCAGUACAGCGGGCdTdT    | 1606 | GCCGCGUCUACUGGGGCC  | 1790 |
| AD-70578 | CUGGGCCACAGUUUCUGAdTdT  | 1423 | UCAGAAACUUGUGCCCCAGdTdT  | 1607 | CUGGGCCACAGUUUCUGC  | 1791 |
| AD-70579 | UUUCUGCGCGGCAGCCUAdTdT  | 1424 | UAGGCUCCCGCGCAGAAAdTdT   | 1608 | UUUCUGCGCGGCAGCCUC  | 1792 |
| AD-70580 | CGGCAGCCUACUCGCCCAdTdT  | 1425 | UGGGCGAUGAGGCUGCCGdTdT   | 1609 | CGGCAGCCUACUCGCCCCC | 1793 |
| AD-70581 | UCGCCCCUUCUGGGUGCUdTdT  | 1426 | AGCACCCAGCAGGGGCGAdTdT   | 1610 | UCGCCCCUUCUGGGUGCU  | 1794 |
| AD-70582 | UGGUGCUGACGGGCGCUAdTdT  | 1427 | UAGCGCCGUCAGCACCCAdTdT   | 1611 | UGGUGCUGACGGGCGCUC  | 1795 |
| AD-70583 | GCCGCUACUGCCUUGCAGAdTdT | 1428 | UCUGCAGGCAGUGAGGGCdTdT   | 1612 | GCCGCUACUGCCUUGCAGG | 1796 |
| AD-70584 | CUGCAGGACCGGCCGCAAdTdT  | 1429 | UUUGGGGCGGUCUUGCAGdTdT   | 1613 | CUGCAGGACCGGCCCGCAC | 1797 |
| AD-70585 | GGCCGCACCCGAGGAUCUdTdT  | 1430 | AGAUCUUCGGGUGCGGGCCdTdT  | 1614 | GGCCGCACCCGAGGAUCU  | 1798 |
| AD-70586 | CGAGGAUCUACGGUGGUAdTdT  | 1431 | UACCACCGUACAGUCCUCGdTdT  | 1615 | CGAGGAUCUACGGUGGUG  | 1799 |
| AD-70587 | GUGGUGCUCGGCCAGGAAAdTdT | 1432 | UUUCCUGCGCGAGCACCAdTdT   | 1616 | GUGGUGCUCGGCCAGGAAC | 1800 |

|          |                          |      |                            |      |                      |      |
|----------|--------------------------|------|----------------------------|------|----------------------|------|
| AD-70588 | GCCAGGAACGCCGUAAACCAdTdT | 1433 | UGGUUACGGCGUUCUCCUGGCGdTdT | 1617 | GCCAGGAACGCCGUAAACCA | 1801 |
| AD-70589 | CGUAAACCACAGCUGUGAGAdTdT | 1434 | UCUCACAGCUGUGGUUACGdTdT    | 1618 | CGUAAACCACAGCUGUGAGC | 1802 |
| AD-70590 | UGUGAGCCGUGCCAGACGAdTdT  | 1435 | ACGUUGGCACGGCUCACAdTdT     | 1619 | UGUGAGCCGUGCCAGACGU  | 1803 |
| AD-70591 | UGCCAGACGUUGGCCGUGAdTdT  | 1436 | UCACGGCCAACGUUCUGGCAdTdT   | 1620 | UGCCAGACGUUGGCCGUGC  | 1804 |
| AD-70592 | GCCGUGCGCUCCUACCGCUdTdT  | 1437 | AGCGUAGGACGCGACGGCGdTdT    | 1621 | GCCGUGCGCUCCUACCGCU  | 1805 |
| AD-70593 | UACCGUUGCACGAGGCCUdTdT   | 1438 | AGCCUCUGUGCAAGGGUAdTdT     | 1622 | UACCGUUGCACGAGGCCU   | 1806 |
| AD-70594 | ACGAGGCCUUCUGGCCCGUdTdT  | 1439 | ACGGCGAGAGGCCUCGUdTdT      | 1623 | ACGAGGCCUUCUGGCCCGU  | 1807 |
| AD-70595 | UCGCCGUCAGCUAACAGAdTdT   | 1440 | UCUGUAGCUGACGGCGAdTdT      | 1624 | UCGCCGUCAGCUAACAGC   | 1808 |
| AD-70596 | CUACCAGCACGACCUUGCUdTdT  | 1441 | AGCCAGGUCUGCUGGUAdTdT      | 1625 | CUACCAGCACGACCUUGGU  | 1809 |
| AD-70597 | ACUUGGCUUGUUGCGCCUdTdT   | 1442 | AGGCCAACAGACCAGGUdTdT      | 1626 | ACUUGGCUUGUUGCGCCU   | 1810 |
| AD-70598 | UUGCGCUUCAGGAGGAUAdTdT   | 1443 | UAUCCUCCUGAAGCGCAAdTdT     | 1627 | UUGCGCUUCAGGAGGAUG   | 1811 |
| AD-70599 | GAGGAUGCGGACGGCAGCUdTdT  | 1444 | AGCUGCCGUCGCAUCCUCdTdT     | 1628 | GAGGAUGCGGACGGCAGCU  | 1812 |
| AD-70600 | ACGGCAGCUGCGCGCUCCUdTdT  | 1445 | AGGAGCGCGCAGCUGCCGUdTdT    | 1629 | ACGGCAGCUGCGCGCUCCU  | 1813 |
| AD-70601 | CGCUCUUGUCGCCUUAACGUdTdT | 1446 | ACGUAAAGGCGACAGGAGCGdTdT   | 1630 | CGCUCUUGUCGCCUUAACGU | 1814 |
| AD-70602 | CCUUAACGUUCAGCCGGUGUdTdT | 1447 | ACACCGGCUGAACGUAAAGdTdT    | 1631 | CCUUAACGUUCAGCCGGUGU | 1815 |
| AD-70603 | AGCCGGUGUGCCUGCCAAAdTdT  | 1448 | UUUGCAGGCACACCGGCUdTdT     | 1632 | AGCCGGUGUGCCUGCCAAAG | 1816 |
| AD-70604 | UGCCAAAGCGCGCCGCGCAdTdT  | 1449 | UGCGCGCGCGCGCUUGGCAdTdT    | 1633 | UGCCAAAGCGCGCGCGCGG  | 1817 |
| AD-70605 | GCGCCGCGGACCCUCCGAdTdT   | 1450 | UCGGAGGGUUCGCGCGCGCGdTdT   | 1634 | GCGCCGCGGACCCUCCCGA  | 1818 |
| AD-70606 | CCUCCGAGACCAACGCUUdTdT   | 1451 | AGAGCUGGUUCGAGAGGGdTdT     | 1635 | CCUCCGAGACCAACGCUUCU | 1819 |
| AD-70607 | CGCUCUGCCAGGUGGCCGAdTdT  | 1452 | UCGGCCACCUUGGCAGAGCGdTdT   | 1636 | CGCUCUGCCAGGUGGCCCGG | 1820 |
| AD-70608 | AGUUGGCCGGCUGGGGCCAdTdT  | 1453 | UGGCCCCAGCCGGCCACCUdTdT    | 1637 | AGUUGGCCGGCUGGGGCCCA | 1821 |
| AD-70609 | UGGGCCACCAAGUUCGAGAdTdT  | 1454 | UCUCGAACUUGGUGGCCCCAdTdT   | 1638 | UGGGCCACCAAGUUCGAGG  | 1822 |
| AD-70610 | UUCGAGGGGGCGGAGGAUdTdT   | 1455 | AUUCUCCCGCCCUCCGAAdTdT     | 1639 | UUCGAGGGGGCGGAGGAU   | 1823 |
| AD-70611 | CGGAGGAUAUUGCCAGCUUdTdT  | 1456 | AAGCUGGCAUAUCCUCCCGdTdT    | 1640 | CGGAGGAUAUUGCCAGCUU  | 1824 |
| AD-70612 | CAGCUUCCUGCAGGAGGCAdTdT  | 1457 | UGCCUCCUGCAGGAAGCUdTdT     | 1641 | CAGCUUCCUGCAGGAGGCG  | 1825 |
| AD-70613 | AGGAGCGCAGGUACCGUdTdT    | 1458 | AACGUAACCUGCCCUCCUdTdT     | 1642 | AGGAGCGCAGGUACCGU    | 1826 |

[0878]

|          |                          |      |                          |      |                      |      |
|----------|--------------------------|------|--------------------------|------|----------------------|------|
| AD-70614 | AGGUACCUUCCUCCCUdTdT     | 1459 | AGGAGAGAAAGGUACCUdTdT    | 1643 | AGGUACCUUCCUCCCU     | 1827 |
| AD-70615 | CUCUCCUUGGAGCGCUGCUdTdT  | 1460 | AGCAGCGUCCAGGAGCUdTdT    | 1644 | CUCUCCUUGGAGCGCU     | 1828 |
| AD-70616 | CGCUGCUCAGCCCCGACAdTdT   | 1461 | UGUCCGGGCUAGCAGCGdTdT    | 1645 | CGCUGCUCAGCCCCGACG   | 1829 |
| AD-70617 | CCGAGCUGCACGGAUCCUdTdT   | 1462 | AGGAUCCGUGCACGUCCGGdTdT  | 1646 | CCGAGCUGCACGGAUCCU   | 1830 |
| AD-70618 | CGGAUCCUCCAUCCUCCAdTdT   | 1463 | UGGAGGGAUGGAGGAUCCCGdTdT | 1647 | CGGAUCCUCCAUCCUCCCC  | 1831 |
| AD-70619 | CAUCCUCCCGGCAUGCUAdTdT   | 1464 | UAGCAUGCCGGGAGGAUGdTdT   | 1648 | CAUCCUCCCGGCAUGCUC   | 1832 |
| AD-70620 | CAUGCUCUGCGCAGGGUUAdTdT  | 1465 | UAACCCUGCGAGAGCAUGdTdT   | 1649 | CAUGCUCUGCGCAGGGUUC  | 1833 |
| AD-70621 | AGGGUUCUCGAGGCGGAdTdT    | 1466 | UCCGCCUUCGAGGAACCCUdTdT  | 1650 | AGGGUUCUCGAGGCGGCG   | 1834 |
| AD-70622 | GAGGCGGCACCCGAUGCGUdTdT  | 1467 | ACGCAUCGGUGCGCCGCCUdTdT  | 1651 | GAGGCGGCACCCGAUGCGU  | 1835 |
| AD-70623 | GAUGCGUGCCAGGGUGAUUdTdT  | 1468 | AUACCCUUGCAACGCAUCdTdT   | 1652 | GAUGCGUGCCAGGGUGAUU  | 1836 |
| AD-70624 | AGGGUGAUUCCGGAGGCCAdTdT  | 1469 | UGGCUCCCGGAUACCCCUdTdT   | 1653 | AGGGUGAUUCCGGAGGCC   | 1837 |
| AD-70625 | CGGAGGCCCGUGUGUGUdTdT    | 1470 | ACACACCAGCGGCGUCCGdTdT   | 1654 | CGGAGGCCCGUGUGUGU    | 1838 |
| AD-70626 | GGUGUGUGAGGACCAAGCUdTdT  | 1471 | AGCUUGGUCCUCACACACCdTdT  | 1655 | GGUGUGUGAGGACCAAGCU  | 1839 |
| AD-70627 | CCAAGCUGCAGAGCGCCGAdTdT  | 1472 | UCGGCGCUCUCAGCUUGGdTdT   | 1656 | CCAAGCUGCAGAGCGCCG   | 1840 |
| AD-70628 | AGAGCGCCGGCUCACCCUAdTdT  | 1473 | UAGGGUGAGCGCGGCGCUdTdT   | 1657 | AGAGCGCCGGCUCACCCUG  | 1841 |
| AD-70629 | UCACCCUGCAAGGCAUCAUdTdT  | 1474 | AUGAUGCCUUGCAGGGUGAdTdT  | 1658 | UCACCCUGCAAGGCAUCAU  | 1842 |
| AD-70630 | GGCAUCAUCAGCUGGGGAUdTdT  | 1475 | AUCCCCAGCUGAUGAUGCCdTdT  | 1659 | GGCAUCAUCAGCUGGGGAU  | 1843 |
| AD-70631 | CUGGGGAUCGGGCUUGGUdTdT   | 1476 | ACCACAGCCCCAUCGCCAGdTdT  | 1660 | CUGGGGAUCGGGCUUGGU   | 1844 |
| AD-70632 | UGUGGUGACCCGCAACAGAdTdT  | 1477 | UCUUGUUGCGGUCACCAAdTdT   | 1661 | UGUGGUGACCCGCAACAAGC | 1845 |
| AD-70633 | CAACAAGCCAGGGCGUCUAdTdT  | 1478 | UUAGACGCGCUGGCUUGUGdTdT  | 1662 | CAACAAGCCAGGGCGUCUAC | 1846 |
| AD-70634 | AGCGUCUACACCGGAUGUAdTdT  | 1479 | UACAUCGGUGUAGACGCCUdTdT  | 1663 | AGCGUCUACACCGGAUGUG  | 1847 |
| AD-70635 | GAUGUGGCUACUACCUAGAdTdT  | 1480 | UCAGGUAGUAGGCCACAUdTdT   | 1664 | GAUGUGGCUACUACCUUGG  | 1848 |
| AD-70636 | UACUACCUUGGCCUGGAUCAdTdT | 1481 | UGAUCCAGGCCAGGUAGUAdTdT  | 1665 | UACUACCUUGGCCUGGAUCC | 1849 |
| AD-70637 | CUGGAUCCGGGAGCACACAdTdT  | 1482 | UGUGUGUCCCGGAUCCAGdTdT   | 1666 | CUGGAUCCGGGAGCACACC  | 1850 |
| AD-70638 | AGCACACCGUUCUCCUGAUUdTdT | 1483 | AUACAGGAACGGUGUGCUdTdT   | 1667 | AGCACACCGUUCUCCUGAUU | 1851 |
| AD-70639 | UCCUGAUUGCUCAGGGACUdTdT  | 1484 | AGUCCUUGAGCAUACGAdTdT    | 1668 | UCCUGAUUGCUCAGGGACU  | 1852 |



|          |                          |      |                          |      |                      |      |
|----------|--------------------------|------|--------------------------|------|----------------------|------|
| AD-70640 | CAGGACUCACUUCUCCCUdTdT   | 1485 | AGGAAAGAUAGAGUCCCUdTdT   | 1669 | CAGGACUCACUUCUCCCU   | 1853 |
| AD-70641 | UUUCCCUCCUUGGUGAUUAdTdT  | 1486 | UAAUCACCAAGGAGGGAAdTdT   | 1670 | UUUCCCUCCUUGGUGAUUC  | 1854 |
| AD-70642 | UGGUGAUUCCGCAGUGAGAdTdT  | 1487 | UCUCACUGCGGAUACACCAdTdT  | 1671 | UGGUGAUUCCGCAGUGAGA  | 1855 |
| AD-70643 | AGUGAGAGUGGCUUGGAdTdT    | 1488 | UCCAGCCACUCUCUCACUdTdT   | 1672 | AGUGAGAGUGGCUUGGGG   | 1856 |
| AD-70644 | GCUUGGGCAUGGAAGGCAAdTdT  | 1489 | UUGCCUUCCAUGCCCCAGCdTdT  | 1673 | GCUUGGGCAUGGAAGGCAA  | 1857 |
| AD-70645 | UGGAAGGCAAGAUUGUGUAdTdT  | 1490 | UACACAUCUUGCCUUCCAdTdT   | 1674 | UGGAAGGCAAGAUUGUGUC  | 1858 |
| AD-70646 | UUUGUCCCAUUCCCCCAAdTdT   | 1491 | UUGGGGGAUUGGGACACAAdTdT  | 1675 | UUUGUCCCAUUCCCCCAG   | 1859 |
| AD-70647 | UCCCCAGUGCGGCCAGCUdTdT   | 1492 | AGCUGCCGCACUUGGGGGAdTdT  | 1676 | UCCCCAGUGCGGCCAGCU   | 1860 |
| AD-70648 | GCCAGCUCGCGCCAGGAUdTdT   | 1493 | AUCCUGGCGCGGAGCUGGGdTdT  | 1677 | GCCAGCUCGCGCCAGGAU   | 1861 |
| AD-70649 | GCCAGGAUGGCGCAGGAAdTdT   | 1494 | UUUCCUUGCGCCAUCCUGGGdTdT | 1678 | GCCAGGAUGGCGCAGGAAC  | 1862 |
| AD-70650 | GCAGGAACUCAUAAAGUAdTdT   | 1495 | UACUUUAUUGAGUUCUUGCdTdT  | 1679 | GCAGGAACUCAUAAAGUG   | 1863 |
| AD-70651 | AAUAAAGUGCUUUGAAAAUdTdT  | 1496 | AUUUCAAAGCACUUUAUdTdT    | 1680 | AAUAAAGUGCUUUGAAAAU  | 1864 |
| AD-70652 | UUGAAA AUGCUGAGAAAAAdTdT | 1497 | UUUUUCACAGCAUUUUCAdTdT   | 1681 | UUGAAA AUGCUGAGAAAAA | 1865 |

[0879]

표 22. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 명칭  | 평균     | 표준편차  |
|----------|--------|-------|
| AD-70653 | 75.05  | 21.99 |
| AD-70654 | 59.86  | 17.07 |
| AD-70655 | 49.58  | 5.13  |
| AD-70656 | 42.85  | 9.76  |
| AD-70657 | 40.2   | 6.21  |
| AD-70658 | 52.43  | 13.02 |
| AD-70659 | 34.67  | 3.33  |
| AD-70660 | 33.59  | 8.28  |
| AD-70661 | 53.13  | 11.32 |
| AD-70662 | 61.89  | 7.76  |
| AD-70663 | 48.43  | 6.92  |
| AD-70664 | 34.42  | 4.01  |
| AD-70665 | 33.22  | 4.21  |
| AD-70666 | 33.44  | 5.89  |
| AD-70667 | 47.6   | 10.96 |
| AD-70668 | 125.01 | 38.32 |
| AD-70669 | 64.78  | 12.71 |
| AD-70670 | 57.49  | 5.4   |
| AD-70671 | 30.06  | 7.8   |
| AD-70672 | 54.95  | 2.39  |
| AD-70673 | 79.79  | 10.29 |
| AD-70674 | 88.3   | 12.07 |
| AD-70675 | 55.83  | 14.88 |
| AD-70676 | 61.99  | 12.96 |
| AD-70677 | 50.27  | 9.84  |
| AD-70678 | 65.84  | 10.37 |
| AD-70679 | 51.1   | 8.97  |
| AD-70680 | 64.71  | 10.54 |
| AD-70681 | 41.02  | 6.75  |
| AD-70682 | 60.65  | 9.01  |
| AD-70683 | 96.74  | 6.29  |
| AD-70684 | 71.16  | 13.22 |
| AD-70685 | 99.97  | 12.48 |
| AD-70686 | 45.51  | 6.21  |
| AD-70687 | 68.37  | 5.36  |
| AD-70688 | 65.68  | 6.4   |

[0880]

|          |       |       |
|----------|-------|-------|
| AD-70689 | 63.41 | 5.72  |
| AD-70690 | 54.1  | 7.23  |
| AD-70691 | 43.79 | 11.91 |
| AD-70692 | 51.36 | 8.64  |
| AD-70693 | 43.25 | 7.81  |
| AD-70694 | 51.13 | 4.52  |
| AD-70695 | 47.38 | 4.76  |
| AD-70696 | 63.08 | 3.96  |
| AD-70697 | 49.53 | 6.44  |
| AD-70698 | 56.12 | 8.22  |
| AD-70699 | 53.68 | 4.62  |
| AD-70700 | 68.45 | 12.64 |
| AD-70701 | 94.45 | 11.32 |
| AD-70702 | 70.82 | 8.36  |
| AD-70703 | 93.79 | 7.87  |
| AD-70704 | 35.84 | 4.09  |
| AD-70705 | 87.79 | 5.74  |
| AD-70706 | 59.21 | 9.08  |
| AD-70707 | 64.22 | 10.1  |
| AD-70708 | 49.55 | 3     |
| AD-70709 | 87.37 | 7.17  |
| AD-70710 | 76.54 | 11.55 |
| AD-70711 | 62.4  | 4.69  |
| AD-70712 | 80.45 | 8.12  |
| AD-70713 | 76.68 | 16.28 |
| AD-70714 | 61.92 | 15.07 |
| AD-70715 | 85.76 | 8.24  |
| AD-70716 | 97.67 | 8.1   |
| AD-70717 | 70.83 | 2.72  |
| AD-70718 | 50.19 | 9.69  |
| AD-70719 | 77.23 | 4.82  |
| AD-70720 | 69.02 | 6.52  |
| AD-70721 | 84.91 | 12.03 |
| AD-70722 | 42.64 | 6.44  |
| AD-70723 | 56.77 | 6.73  |
| AD-70724 | 50.28 | 7.37  |
| AD-70725 | 73.06 | 14.77 |
| AD-70726 | 69.29 | 8.43  |
| AD-70727 | 68.98 | 5.88  |

[0881]

|          |        |       |
|----------|--------|-------|
| AD-70728 | 59.51  | 5.26  |
| AD-70729 | 77.31  | 11.18 |
| AD-70730 | 48.22  | 9.04  |
| AD-70731 | 63.52  | 3.78  |
| AD-70732 | 60.89  | 6.26  |
| AD-70733 | 55.56  | 13.83 |
| AD-70734 | 110.37 | 7.09  |
| AD-70735 | 70.96  | 1.41  |
| AD-70736 | 72.71  | 4.28  |
| AD-70737 | 66.94  | 4.75  |
| AD-70738 | 104.61 | 9.8   |
| AD-70739 | 87.48  | 8.44  |
| AD-70740 | 69.08  | 9.31  |
| AD-70741 | 67.82  | 3.49  |
| AD-70742 | 92.93  | 14.66 |
| AD-70743 | 59.32  | 9.95  |
| AD-70744 | 81.97  | 6.05  |
| AD-70745 | 54.96  | 7.81  |
| AD-70562 | 46.21  | 8.44  |
| AD-70563 | 44.88  | 5.69  |
| AD-70564 | 67.82  | 20.32 |
| AD-70565 | 52.32  | 12.39 |
| AD-70566 | 53.22  | 10.43 |
| AD-70567 | 46.28  | 10.21 |
| AD-70568 | 41.84  | 3.91  |
| AD-70569 | 46.27  | 10.51 |
| AD-70570 | 37.31  | 7.6   |
| AD-70571 | 55.84  | 13.93 |
| AD-70572 | 64.38  | 6.03  |
| AD-70573 | 75.03  | 17.72 |
| AD-70574 | 61.2   | 7.6   |
| AD-70575 | 55.54  | 18.99 |
| AD-70576 | 48.67  | 7.52  |
| AD-70577 | 34.12  | 10.23 |
| AD-70578 | 56.62  | 6.22  |
| AD-70579 | 58.22  | 17.32 |
| AD-70580 | 64.99  | 8.66  |
| AD-70581 | 86.55  | 15.76 |
| AD-70582 | 72.76  | 11.98 |

[0882]

|          |        |       |
|----------|--------|-------|
| AD-70583 | 47.99  | 20.51 |
| AD-70584 | 54     | 14.12 |
| AD-70585 | 43.72  | 6.69  |
| AD-70586 | 55.96  | 12.05 |
| AD-70587 | 64.82  | 18.43 |
| AD-70588 | 66.06  | 13.08 |
| AD-70589 | 56.65  | 10.27 |
| AD-70590 | 77.82  | 4.75  |
| AD-70591 | 68.65  | 9.93  |
| AD-70592 | 37.1   | 9.84  |
| AD-70593 | 50.14  | 17.24 |
| AD-70594 | 50.16  | 13.61 |
| AD-70595 | 60.63  | 13.54 |
| AD-70596 | 80.78  | 12.29 |
| AD-70597 | 60.74  | 21.94 |
| AD-70598 | 70.51  | 8.48  |
| AD-70599 | 67.75  | 7.59  |
| AD-70600 | 68.09  | 31.51 |
| AD-70601 | 53.28  | 21.16 |
| AD-70602 | 44.03  | 10.56 |
| AD-70603 | 87.08  | 40.51 |
| AD-70604 | 69.39  | 9.62  |
| AD-70605 | 86.92  | 27.74 |
| AD-70606 | 62.19  | 7.28  |
| AD-70607 | 67.55  | 19.57 |
| AD-70608 | 98.46  | 10.23 |
| AD-70609 | 77.67  | 10.72 |
| AD-70610 | 108.45 | 21.97 |
| AD-70611 | 73.02  | 19.12 |
| AD-70612 | 97.49  | 26.26 |
| AD-70613 | 65.22  | 19.24 |
| AD-70614 | 96.69  | 21.51 |
| AD-70615 | 76.53  | 7.96  |
| AD-70616 | 69.73  | 12.06 |
| AD-70617 | 58.38  | 10.85 |
| AD-70618 | 73.89  | 22.5  |
| AD-70619 | 85.32  | 25.92 |
| AD-70620 | 72.03  | 33.04 |
| AD-70621 | 83.22  | 24.59 |

[0883]



|          |        |       |
|----------|--------|-------|
| AD-70622 | 108.98 | 14.93 |
| AD-70623 | 71.28  | 32.49 |
| AD-70624 | 67.8   | 25.27 |
| AD-70625 | 52.08  | 10.91 |
| AD-70626 | 40.94  | 13.75 |
| AD-70627 | 33.55  | 3.35  |
| AD-70628 | 52.37  | 10.46 |
| AD-70629 | 53.46  | 4.07  |
| AD-70630 | 47     | 8.42  |
| AD-70631 | 64.51  | 42.23 |
| AD-70632 | 30.66  | 4.32  |
| AD-70633 | 33.64  | 12.21 |
| AD-70634 | 65.42  | 6.92  |
| AD-70635 | 45.84  | 6.76  |
| AD-70636 | 47.83  | 6.63  |
| AD-70637 | 64.39  | 8.42  |
| AD-70638 | 38.91  | 8.35  |
| AD-70639 | 40.87  | 7.79  |
| AD-70640 | 50.87  | 13.34 |
| AD-70641 | 49.64  | 5.85  |
| AD-70642 | 44.04  | 8.02  |
| AD-70643 | 61.04  | 11.12 |
| AD-70644 | 50.03  | 9.07  |
| AD-70645 | 67.35  | 28.98 |
| AD-70646 | 50.93  | 6     |
| AD-70647 | 83.29  | 5.96  |
| AD-70648 | 53.57  | 15.44 |
| AD-70649 | 46.35  | 8.99  |
| AD-70650 | 52.06  | 7.83  |
| AD-70651 | 64.65  | 9.04  |
| AD-70652 | 100.8  | 9.21  |

[0884]

[0885]

# **실시예 11. 겨자유-유도된 혈관 투과성 마우스 모델에서의 생체내 F12 침투화**

[0886]

상기 논의되고, 도 2 및 도 5에 입증된 바와 같이, AD-67244는 F12 유전자를 표적으로 하는 시험된 가장 유효한 제제였으며, 이는 야생형 마우스에서 강력하고, 용량-의존적인 F12 mRNA 및 혈장 F12 단백질의 감소, 및 HAE의 브래디키닌-유도된 혈관 누출 마우스 모델(ACE-억제제-유도된 마우스 모델)에서의 혈관 투과성의 정상화를 야기 하였다.

[0887]

또한, AD-67244의 생체내 효능을 제2 HAE 마우스 모델에서 평가하였다. 특히, CD-1 암컷 마우스(n=10/군)에 제-7일에 C1-INH를 표적으로 하는 단일의 10 mg/kg 용량의 이중 가닥 RNA 제제와 병용하여 단일의 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244를 피하 투여함으로써 C1-INH 결핍 마우스에서 겨자유-유도된 혈관 투과성을 구제하는 AD-67244의 능력을 결정하였다. 제0일에, 에반스 블루 염료(30 mg/kg)를 동물의 꼬리 정맥 내로 주사하고, 5% 겨자유 용액을 각 동물의 우측 귀에 국소 적용하였다(좌측 귀는 처치하지 않고 놔두고 대조군으로 제공하였다). 30분 이후에, 동물을 희생시키고, 각 귀를 염료 혈관외유출을 위해 수집하여, 혈관 투과성을 결정하고, 간을 F12 및 C1-INH mRNA 측정을 위해 수집하였다.

[0888]

도 10a에 나타난 바와 같이, 단일의 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244의 투여에 의해, 이들 마우스에서 혈관 투과성이 정상화되고, 도 10b에 나타난 바와 같이, 이러한 투여는 이들 동물의 간에서 강력한 용량-의존적 F12 mRNA의 감소를 초래하였다. 이들 동물의 간에서의 C1-INH의 수준은 투여되는 대조군의 간에서의 C1-INH의 수준의 0.01% 미만이었다. 이들 데이터에 의해, AD-67244가 과도한 브래디키닌 자극을 완화시킬 수 있는 것이 입증된다.

[0889]

# **실시예 12. 비-인간 영장류에서의 생체내 F12 침투화**

[0890]

비-인간 영장류에서의 AD-67244의 효능을 결정하기 위하여, 암컷 사이노몰거스 원숭이(군마다 n=3)에 단일의 3

mg/kg, 1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 0.1 mg/kg 용량의 AD-67244를 피하 투여하였다. 사이노몰거스 F12 혈장 단백질 수준의 수준을 투여 후 -5일, -3일, -1일, 3일, 7일, 10일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 91일, 98일, 112일, 126일 및 140일에 ELISA에 의해 측정하였다. 도 11에 의해, 단일의 0.3 mg/kg 용량의 AD-67244의 투여가 F12 단백질의 85% 초과 감소로 야기하는 것이 입증된다. 또한, 도 11에 의해, 각각 투여 후 2개월 및 3개월에 70% 및 50% 초과 감소로, 이러한 F12 단백질의 감소가 지속적이었음이 입증된다.

[0891] 실시예 13. 마우스 내의 효력에서의 AD-67244의 5' 변형의 효과

[0892] 제제의 효력에 대한, 비닐포스페이트(VP)로의 AD-67244의 5' 안티센스 포스페이트의 변형의 효과를 마우스에서 결정하였다. 야생형 마우스(n=3/군)에, 단일의 0.5 mg/kg 용량의 AD-67244(센스: 5' - asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaa - 3'(SEQ ID NO: 1866); 안티센스: 5' - usUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc - 3'(SEQ ID NO: 1867); ALN-F12) 또는 AD-74841(센스: 5' - asascucaAfuAfAfAfgugcuuugaa - 3'(SEQ ID NO: 1868); 안티센스: 5' - VP - usUfscaaAfgCfAfcuuuAfuUfgaguususc - 3'(SEQ ID NO: 1869); ALN-F12-VP)를 투여하였다. F12 단백질의 혈장 수준을 투여 후 0일, 3일, 7일, 15일 및 21일에 ELISA에 의해 결정하였다. 도 12에 의해, 비닐포스페이트로의 안티센스 포스페이트기의 5' 변형이 AD-67244의 효력을 중등으로 증가시킨 것이 입증된다.

[0893] 실시예 14. F12 siRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝

[0894] F12를 표적으로 하는, 예를 들어, SEQ ID NO: 9의 대략 뉴클레오티드 2000 내지 2060을 표적으로 하는 추가의 iRNA 제제를 상기 기술된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 23에 나타나 있다. 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 24에 나타나 있다. 표 25는 표기된 추가의 F12 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3b 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 제공한다. 데이터는 AD-1955에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 23: F12 비변형 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'        | SEQ ID NO | SEQ ID NO: 9에 서의 범위 | 안티센스 서열 5'에서 3'      | SEQ ID NO | SEQ ID NO: 9에 서의 범위 |
|------------|----------------------|-----------|---------------------|----------------------|-----------|---------------------|
| AD-70649.2 | GCCAGGAUGGCGCAGGAAA  | 1870      | 2004-2022           | UUUCCUGCGCAUCCUGGC   | 1908      | 2004-2022           |
| AD-75921.1 | CCAGGAUGGCGCAGGAACU  | 1871      | 2005-2023           | AGUCCUGGCGCAUCCUGG   | 1909      | 2005-2023           |
| AD-75920.1 | CAGGAUGGCGCAGGAACUA  | 1872      | 2006-2024           | UAGUCCUGGCGCAUCCUG   | 1910      | 2006-2024           |
| AD-75919.1 | AGGAUGGCGCAGGAACUCA  | 1873      | 2007-2025           | UGAGUCCUGGCGCAUCCU   | 1911      | 2007-2025           |
| AD-75918.1 | GGAUUGGCGCAGGAACUCAA | 1874      | 2008-2026           | UUGAGUCCUGGCGCAUCC   | 1912      | 2008-2026           |
| AD-75917.1 | GAUGGCGCAGGAACUCAAU  | 1875      | 2009-2027           | AUUGAGUCCUGGCGCAUC   | 1913      | 2009-2027           |
| AD-75916.1 | AUGGCGCAGGAACUCAAU   | 1876      | 2010-2028           | UAUUGAGUCCUGGCGCAU   | 1914      | 2010-2028           |
| AD-75915.1 | UGGCGCAGGAACUCAAUAA  | 1877      | 2011-2029           | UUAUUGAGUCCUGGCGCA   | 1915      | 2011-2029           |
| AD-75914.1 | GGCGCAGGAACUCAAUAAA  | 1878      | 2012-2030           | UUUUAUUGAGUCCUGGCGC  | 1916      | 2012-2030           |
| AD-75913.1 | GCGCAGGAACUCAAUAAAA  | 1879      | 2013-2031           | UUUUUAUUGAGUCCUGGCGC | 1917      | 2013-2031           |
| AD-75912.1 | CGCAGGAACUCAAUAAAAU  | 1880      | 2014-2032           | ACUUUAUUGAGUCCUGGCG  | 1918      | 2014-2032           |
| AD-70650.2 | GCAGGAACUCAAUAAAAUA  | 1881      | 2015-2033           | UACUUUAUUGAGUCCUGC   | 1919      | 2015-2033           |
| AD-75911.1 | CAGGAACUCAAUAAAGUGA  | 1882      | 2016-2034           | UCACUUUAUUGAGUCCUG   | 1920      | 2016-2034           |
| AD-75910.1 | AGGAACUCAAUAAAGUGCU  | 1883      | 2017-2035           | AGCACUUUAUUGAGUCCU   | 1921      | 2017-2035           |
| AD-75909.1 | GGAACUCAAUAAAGUGCUU  | 1884      | 2018-2036           | AAGCACUUUAUUGAGUCC   | 1922      | 2018-2036           |
| AD-75908.1 | GAACUCAAUAAAGUGCUUU  | 1885      | 2019-2037           | AAAGCACUUUAUUGAGUUC  | 1923      | 2019-2037           |
| AD-75907.1 | AACUCAAUAAAGUGCUUUA  | 1886      | 2020-2038           | UAAAGCACUUUAUUGAGUU  | 1924      | 2020-2038           |
| AD-75906.1 | ACUCAAUAAAGUGCUUUGA  | 1887      | 2021-2039           | UCAAAGCACUUUAUUGAGU  | 1925      | 2021-2039           |
| AD-75922.1 | UCAAUAAAGUGCUUUGAAA  | 1888      | 2023-2041           | UUUCAAAGCACUUUAUUGA  | 1926      | 2023-2041           |
| AD-75923.1 | CAAUAAAGUGCUUUGAAAA  | 1889      | 2024-2042           | UUUUCAAAGCACUUUAUUG  | 1927      | 2024-2042           |
| AD-70651.2 | AUAAGUGCUUUGAAAAU    | 1890      | 2025-2043           | AUUUCAAAGCACUUUAU    | 1928      | 2025-2043           |
| AD-75924.1 | AUAAAGUGCUUUGAAAAUA  | 1891      | 2026-2044           | UAUUUCAAAGCACUUUAU   | 1929      | 2026-2044           |
| AD-75925.1 | UAAAGUGCUUUGAAAAUGA  | 1892      | 2027-2045           | UCAUUUCAAAGCACUUUA   | 1930      | 2027-2045           |
| AD-75926.1 | AAAGUGCUUUGAAAAUGCU  | 1893      | 2028-2046           | AGCAUUUCAAAGCACUUU   | 1931      | 2028-2046           |
| AD-75927.1 | AAGUGCUUUGAAAAUGCUA  | 1894      | 2029-2047           | UAGCAUUUCAAAGCACUU   | 1932      | 2029-2047           |
| AD-75928.1 | AGUGCUUUGAAAAUGCUGA  | 1895      | 2030-2048           | UCAGCAUUUCAAAGCACU   | 1933      | 2030-2048           |

[0896]

|            |                      |      |           |                       |      |           |
|------------|----------------------|------|-----------|-----------------------|------|-----------|
| AD-75929.1 | GUGCUUUUGAAAAUGCUGAA | 1896 | 2031-2049 | UUUCAGCAUUUUUCAAAGCAC | 1934 | 2031-2049 |
| AD-75930.1 | UGCUUUUGAAAAUGCUGAGA | 1897 | 2032-2050 | UCUCAGCAUUUUCAAAGCA   | 1935 | 2032-2050 |
| AD-75931.1 | GUUUUGAAAAUGCUGAGAA  | 1898 | 2033-2051 | UUUCAGCAUUUUCAAAGC    | 1936 | 2033-2051 |
| AD-75932.1 | CUUUUGAAAAUGCUGAGAAA | 1899 | 2034-2052 | UUUCAGCAUUUUCAAAG     | 1937 | 2034-2052 |
| AD-75933.1 | UUUGAAAAUGCUGAGAAA   | 1900 | 2035-2053 | UUUCAGCAUUUUCAA       | 1938 | 2035-2053 |
| AD-70652.2 | UUGAAAAUGCUGAGAAAAA  | 1901 | 2036-2054 | UUUCAGCAUUUUCAA       | 1939 | 2036-2054 |
| AD-75934.1 | UGAAAAUGCUGAGAAAAA   | 1902 | 2037-2055 | UUUUUCAGCAUUUUCA      | 1940 | 2037-2055 |
| AD-75935.1 | GAAAAUGCUGAGAAAAA    | 1903 | 2038-2056 | UUUUUCAGCAUUUUC       | 1941 | 2038-2056 |
| AD-75936.1 | AAAUGCUGAGAAAAA      | 1904 | 2039-2057 | UUUUUUUCAGCAUUU       | 1942 | 2039-2057 |
| AD-75937.1 | AAUGCUGAGAAAAA       | 1905 | 2040-2058 | UUUUUUUCAGCAUUU       | 1943 | 2040-2058 |
| AD-75938.1 | AAUGCUGAGAAAAA       | 1906 | 2041-2059 | UUUUUUUCAGCAUU        | 1944 | 2041-2059 |
| AD-75939.1 | AUGCUGAGAAAAA        | 1907 | 2042-2060 | UUUUUUUCAGCAU         | 1945 | 2042-2060 |

표 24. F12 변형된 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'               | SEQ ID NO | 안티센스 서열 5'에서 3'              | SEQ ID NO | mRNA 표적 서열 5'에서 3'      | SEQ ID NO | SEQ ID NO: 9에서의 mRNA 표적 부위 |
|------------|-----------------------------|-----------|------------------------------|-----------|-------------------------|-----------|----------------------------|
| AD-70649   | GCCAGGAUGGCGCAGGAAAd<br>TdT | 1946      | UUUCCUGCGCCAUCCUGGcUd<br>TdT | 1984      | GCCAGGAUGGCGCAGGA<br>AC | 2022      | 2004-2022                  |
| AD-75921   | CCAGGAUGGCGCAGGAACUd<br>TdT | 1947      | AGUUCCUGCGCCAUCCUGGd<br>TdT  | 1985      | CCAGGAUGGCGCAGGA<br>CU  | 2023      | 2005-2023                  |
| AD-75920   | CAGGAUGGCGCAGGAACUAd<br>TdT | 1948      | UAGUCCUGCGCCAUCCUGd<br>TdT   | 1986      | CAGGAUGGCGCAGGAAC<br>UC | 2024      | 2006-2024                  |
| AD-75919   | AGGAUGGCGCAGGAACUCAd<br>TdT | 1949      | UGAGUCCUGCGCCAUCCUd<br>TdT   | 1987      | AGGAUGGCGCAGGAACU<br>CA | 2025      | 2007-2025                  |
| AD-75918   | GGAUGGCGCAGGAACUCAAd<br>TdT | 1950      | UUGAGUCCUGCGCCAUCCd<br>TdT   | 1988      | GGAUGGCGCAGGAACUC<br>AA | 2026      | 2008-2026                  |
| AD-75917   | GAUGGCGCAGGAACUCAAUd        | 1951      | AUUGAGUCCUGCGCCAUc           | 1989      | GAUGGCGCAGGAACUCA       | 2027      | 2009-2027                  |

|          |                       |      |                      |      |                    |      |           |
|----------|-----------------------|------|----------------------|------|--------------------|------|-----------|
| AD-75916 | TdT                   | 1952 | dTdT                 | 1990 | AU                 | 2028 | 2010-2028 |
| AD-75915 | TdT                   | 1953 | dTdT                 | 1991 | UA                 | 2029 | 2011-2029 |
| AD-75914 | TdT                   | 1954 | dTdT                 | 1992 | AA                 | 2030 | 2012-2030 |
| AD-75913 | TdT                   | 1955 | dTdT                 | 1993 | AG                 | 2031 | 2013-2031 |
| AD-75912 | TdT                   | 1956 | dTdT                 | 1994 | GU                 | 2032 | 2014-2032 |
| AD-70650 | TdT                   | 1957 | dTdT                 | 1995 | UG                 | 2033 | 2015-2033 |
| AD-75911 | TdT                   | 1958 | dTdT                 | 1996 | GC                 | 2034 | 2016-2034 |
| AD-75910 | TdT                   | 1959 | dTdT                 | 1997 | CU                 | 2035 | 2017-2035 |
| AD-75909 | TdT                   | 1960 | dTdT                 | 1998 | UU                 | 2036 | 2018-2036 |
| AD-75908 | TdT                   | 1961 | dTdT                 | 1999 | UU                 | 2037 | 2019-2037 |
| AD-75907 | TdT                   | 1962 | dTdT                 | 2000 | UG                 | 2038 | 2020-2038 |
| AD-75906 | TdT                   | 1963 | dTdT                 | 2001 | GA                 | 2039 | 2021-2039 |
| AD-75922 | TdT                   | 1964 | dTdT                 | 2002 | AA                 | 2040 | 2023-2041 |
| AD-75923 | TdT                   | 1965 | dTdT                 | 2003 | AA                 | 2041 | 2024-2042 |
| AD-70651 | TdT                   | 1966 | dTdT                 | 2004 | AU                 | 2042 | 2025-2043 |
| AD-75924 | TdT                   | 1967 | dTdT                 | 2005 | UG                 | 2043 | 2026-2044 |
| AD-75925 | UAAAGUGCUUUUGAAAAUGAd | 1968 | UCAUUUUCAAAAGCACUUUA | 2006 | UAAAGUGCUUUUGAAAAU | 2044 | 2027-2045 |

[0897]

|          |                                      |      |                                      |                           |      |           |
|----------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|---------------------------|------|-----------|
| AD-75926 | TdT<br>AAAGUGCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT | 1969 | dTdT<br>AGCAUUUUCAAAAGCACUUU<br>dTdT | GC<br>CU                  | 2045 | 2028-2046 |
| AD-75927 | AAGUGCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT         | 1970 | UAGCAUUUUCAAAAGCACUU<br>dTdT         | AAGUGCUUUUGAAAAUUGC<br>UG | 2046 | 2029-2047 |
| AD-75928 | AGUGCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT          | 1971 | UCAGCAUUUUCAAAAGCACU<br>dTdT         | AGUGCUUUUGAAAAUUGC<br>GA  | 2047 | 2030-2048 |
| AD-75929 | GUGCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT           | 1972 | UUCAGCAUUUUCAAAAGCAC<br>dTdT         | GUGCUUUUGAAAAUUGC<br>AG   | 2048 | 2031-2049 |
| AD-75930 | UGCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT            | 1973 | UCUCAGCAUUUUCAAAAGCA<br>dTdT         | UGCUUUUGAAAAUUGC<br>GA    | 2049 | 2032-2050 |
| AD-75931 | GCUUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT             | 1974 | UUCUCAGCAUUUUCAAAAGC<br>dTdT         | GCUUUUGAAAAUUGC<br>AA     | 2050 | 2033-2051 |
| AD-75932 | CUUUGAAAAUUGCUG<br>TdT               | 1975 | UUUCUCAGCAUUUUCAAAAG<br>dTdT         | CUUUGAAAAUUGC<br>AA       | 2051 | 2034-2052 |
| AD-75933 | UUUGAAAAUUGCUG<br>TdT                | 1976 | UUUUCUCAGCAUUUUCAAA<br>dTdT          | UUUGAAAAUUGC<br>AA        | 2052 | 2035-2053 |
| AD-70652 | UGAAAAUUGCUG<br>TdT                  | 1977 | UUUUUCUCAGCAUUUUCAA<br>dTdT          | UGAAAAUUGC<br>AA          | 2053 | 2036-2054 |
| AD-75934 | UGAAAAUUGCUG<br>TdT                  | 1978 | UUUUUCUCAGCAUUUUC<br>dTdT            | UGAAAAUUGC<br>AA          | 2054 | 2037-2055 |
| AD-75935 | GAAAAUUGCUG<br>TdT                   | 1979 | UUUUUUUCUCAGCAUUUUC<br>dTdT          | GAAAAUUGC<br>AA           | 2055 | 2038-2056 |
| AD-75936 | AAAAUUGCUG<br>TdT                    | 1980 | UUUUUUUUUCAGCAUUUU<br>dTdT           | AAAAUUGC<br>AA            | 2056 | 2039-2057 |
| AD-75937 | AAUUGCUG<br>TdT                      | 1981 | UUUUUUUUUUUCAGCAUUU<br>dTdT          | AAAUUGC<br>AA             | 2057 | 2040-2058 |
| AD-75938 | AAUUGCUG<br>TdT                      | 1982 | UUUUUUUUUUUCAGCAUU<br>dTdT           | AAUUGC<br>AA              | 2058 | 2041-2059 |
| AD-75939 | AUGCUG<br>TdT                        | 1983 | UUUUUUUUUUUCAGCAU<br>dTdT            | AUGCUG<br>AA              | 2059 | 2042-2060 |



표 25. Hep3b 세포에서의 F12 단일 용량 스크린

| 듀플렉스 식별번호  | 10nM_평균 | 10nM_SD | 0.1nM_평균 | 0.1nM_SD |
|------------|---------|---------|----------|----------|
| AD-70649.2 | 28.65   | 6.26    | 41.38    | 9.60     |
| AD-75921.1 | 29.32   | 7.31    | 41.14    | 10.86    |
| AD-75920.1 | 30.91   | 5.90    | 45.92    | 15.18    |
| AD-75919.1 | 32.12   | 14.45   | 66.98    | 17.31    |
| AD-75918.1 | 28.51   | 14.34   | 57.71    | 21.51    |
| AD-75917.1 | 22.80   | 1.02    | 33.45    | 5.13     |
| AD-75916.1 | 27.48   | 7.88    | 34.62    | 6.73     |
| AD-75915.1 | 50.58   | 28.39   | 56.95    | 39.88    |
| AD-75914.1 | 28.22   | 5.74    | 54.70    | 9.80     |
| AD-75913.1 | 38.35   | 11.58   | 32.08    | 9.74     |
| AD-75912.1 | 27.06   | 9.92    | 39.41    | 14.48    |
| AD-70650.2 | 31.86   | 12.64   | 40.42    | 11.08    |
| AD-75911.1 | 28.50   | 5.83    | 53.54    | 9.61     |
| AD-75910.1 | 34.12   | 6.44    | 47.93    | 22.85    |
| AD-75909.1 | 35.13   | 13.76   | 51.88    | 42.23    |
| AD-75908.1 | 38.17   | 7.67    | 66.18    | 59.34    |
| AD-75907.1 | 40.80   | 20.27   | 62.36    | 20.96    |
| AD-75906.1 | 49.29   | 8.64    | 58.20    | 26.56    |
| AD-75922.1 | 25.51   | 3.58    | 45.53    | 20.00    |
| AD-75923.1 | 49.08   | 13.60   | 49.27    | 11.54    |
| AD-70651.2 | 55.60   | 32.34   | 94.24    | 39.01    |
| AD-75924.1 | 46.27   | 14.11   | 53.33    | 11.68    |
| AD-75925.1 | 37.21   | 8.81    | 46.28    | 17.48    |
| AD-75926.1 | 27.13   | 6.82    | 39.29    | 8.19     |
| AD-75927.1 | 47.80   | 14.67   | 62.71    | 21.77    |
| AD-75928.1 | 34.40   | 6.27    | 70.89    | 29.90    |
| AD-75929.1 | 43.65   | 16.80   | 54.91    | 4.67     |
| AD-75930.1 | 72.67   | 33.09   | 81.86    | 17.63    |
| AD-75931.1 | 85.60   | 17.39   | 88.98    | 12.61    |
| AD-75932.1 | 46.69   | 3.04    | 68.57    | 12.35    |
| AD-75933.1 | 75.04   | 4.59    | 97.52    | 8.55     |
| AD-70652.2 | 104.50  | 12.08   | 84.12    | 4.74     |
| AD-75934.1 | 83.25   | 19.97   | 82.77    | 10.51    |
| AD-75935.1 | 65.87   | 3.46    | 84.47    | 11.66    |
| AD-75936.1 | 97.74   | 3.66    | 93.48    | 10.33    |
| AD-75937.1 | 112.45  | 30.62   | 98.91    | 29.75    |
| AD-75938.1 | 125.12  | 33.83   | 110.47   | 33.87    |
| AD-75939.1 | 112.95  | 24.79   | 93.19    | 18.21    |

[0899]

[0900]

#### 실시예 15. F12 siRNA 듀플렉스의 5'-말단 변형의 평가

[0901]

5'-포스페이트 모방체, 즉, 비닐 포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드를 포함하는 F12를 표적으로 하는 추가의 siRNA 제제를 상기 기재된 바와 같이, 설계하고, 합성하고, 시험관내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 5'-안티센스 가닥 비닐 포스페이트 변형 없이, 이들 제제의 동일한 비변형 및 변형된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 제제 도 또한 상기 기재된 바와 같이 설계하고, 합성하고, 스크리닝하였다. 이들 추가의 비변형 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 전부의 상세한 목록은 표 26에 나타나 있다. 이들 추가의 변형된 F12 센스 및 안티센스 가닥 서열의 전부의 상세한 목록은 표 27에 나타나 있다. 표 28은 표기된 F12 dsRNA 제제로 트랜스펙션된 일차 마우스 간세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 제공한다.

[0902]

또한, 단일의 0.5 mg/kg 용량의 제제를 야생형 마우스에게 피하 투여하고, 투여 후 3, 7 및 15일에 동물의 혈장 중 F12 단백질의 수준을 결정함으로써 이들 화합물의 하위세트의 생체내 효능을 평가하였다. 도 13은 이들 분석의 결과를 도시하며, 안티센스 가닥으로의 5' 비닐 포스페이트의 부가가 표기된 제제의 생체내 효능에 중등의 효과를 갖는 것을 입증한다.

표 26. F12 비변형 F12 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'           | SEQ ID NO | 안티센스 서열 5'에서 3'          | SEQ ID NO | SEQ ID NO: 9에 서의 범위 |
|------------|-------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------------------|
| AD-73610   | GGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA   | 2060      | UCUUUCACUUUCUUGGGGCUCCAA | 2105      | 299-321             |
| AD-73633   | GGAGCCCAAGAAAGUGAAAGA   | 2061      | UCUUUCACUUUCUUGGGGCUCCAA | 2106      | 299-321             |
| AD-73604   | GAGCCCAAGAAAGUGAAAGAA   | 2062      | UUCUUUCACUUUCUUGGGGCUCCA | 2107      | 300-322             |
| AD-73627   | GAGCCCAAGAAAGUGAAAGAA   | 2063      | UUCUUUCACUUUCUUGGGGCUCCA | 2108      | 300-322             |
| AD-73595   | GCCCAAGAAAGUGAAAGACCA   | 2064      | UGGUCUUUCACUUUCUUGGGGCU  | 2109      | 302-324             |
| AD-73617   | GCCCAAGAAAGUGAAAGACCA   | 2065      | UGGUCUUUCACUUUCUUGGGGCU  | 2110      | 302-324             |
| AD-73606   | CCCAAGAAAGUGAAAGACCAA   | 2066      | UUGGUCUUUCACUUUCUUGGGCU  | 2111      | 303-325             |
| AD-73629   | CCCAAGAAAGUGAAAGACCAA   | 2067      | UUGGUCUUUCACUUUCUUGGGCU  | 2112      | 303-325             |
| AD-73609   | AAAGAGAAUUGCUUUGAGCCA   | 2068      | UGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUUCU | 2113      | 426-448             |
| AD-73632   | AAAGAGAAUUGCUUUGAGCCA   | 2069      | UGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUUCU | 2114      | 426-448             |
| AD-73599   | AAGAGAAUUGCUUUGAGCCUA   | 2070      | UAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUUC | 2115      | 427-449             |
| AD-73621   | AAGAGAAUUGCUUUGAGCCUA   | 2071      | UAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUUC | 2116      | 427-449             |
| AD-73597   | AGAGAAUUGCUUUGAGCCUCA   | 2072      | UGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUU | 2117      | 428-450             |
| AD-73619   | AGAGAAUUGCUUUGAGCCUCA   | 2073      | UGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUUU | 2118      | 428-450             |
| AD-73596   | GAGAAUUGCUUUGAGGCCUCA   | 2074      | UUGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUU | 2119      | 429-451             |
| AD-73618   | GAGAAUUGCUUUGAGGCCUCA   | 2075      | UUGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCUU | 2120      | 429-451             |
| AD-73614   | AGAAUUGCUUUGAGGCCUCAGA  | 2076      | UCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCU | 2121      | 430-452             |
| AD-73637   | AGAAUUGCUUUGAGGCCUCAGA  | 2077      | UCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUUCU | 2122      | 430-452             |
| AD-73611   | AAAUUGCUUUGAGGCCUCAGCUA | 2078      | UAGCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUU | 2123      | 432-454             |
| AD-73634   | AAAUUGCUUUGAGGCCUCAGCUA | 2079      | UAGCUGAGGCUCAAAGCAUUUCUU | 2124      | 432-454             |
| AD-73605   | AUGCUUUGAGGCCUCAGCUUCA  | 2080      | UGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUUU  | 2125      | 434-456             |

|          |                         |      |                           |      |           |
|----------|-------------------------|------|---------------------------|------|-----------|
| AD-73628 | AUGUUUGAGCCUCAGCUUCA    | 2081 | UGAAGCUGAGGCUCAAAGCAUUU   | 2126 | 434-456   |
| AD-73601 | UGUUUGAGCCUCAGCUUCUA    | 2082 | UAGAAAGCUGAGGCUCAAAAGCAU  | 2127 | 435-457   |
| AD-73624 | UGUUUGAGCCUCAGCUUCUA    | 2083 | UAGAAAGCUGAGGCUCAAAAGCAU  | 2128 | 435-457   |
| AD-73613 | GCUUUGAGCCUCAGCUUCUA    | 2084 | UGAGAAAGCUGAGGCUCAAAAGCAU | 2129 | 436-458   |
| AD-73636 | GCUUUGAGCCUCAGCUUCUA    | 2085 | UGAGAAAGCUGAGGCUCAAAAGCAU | 2130 | 436-458   |
| AD-73616 | ACUCCACCUUCCUGCAGGAGA   | 2086 | UCUCCUGCAGGAAGGUGGAGUAU   | 2131 | 1522-1544 |
| AD-73639 | ACUCCACCUUCCUGCAGGAGA   | 2087 | UCUCCUGCAGGAAGGUGGAGUAU   | 2132 | 1522-1544 |
| AD-73603 | CACAGAAACUCAUAAAAGUGA   | 2088 | UCACUUUAUUGAGUUUCUGUGCC   | 2133 | 1927-1949 |
| AD-73626 | CACAGAAACUCAUAAAAGUGA   | 2089 | UCACUUUAUUGAGUUUCUGUGCC   | 2134 | 1927-1949 |
| AD-73607 | ACAGAAACUCAUAAAAGUGCA   | 2090 | UGCACUUUAUUGAGUUUCUGUGC   | 2135 | 1928-1950 |
| AD-73630 | ACAGAAACUCAUAAAAGUGCA   | 2091 | UGCACUUUAUUGAGUUUCUGUGC   | 2136 | 1928-1950 |
| AD-73600 | CAGAAACUCAUAAAAGUGCUA   | 2092 | UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG   | 2137 | 1929-1951 |
| AD-73622 | CAGAAACUCAUAAAAGUGCUA   | 2093 | UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG   | 2138 | 1929-1951 |
| AD-73615 | AGAAACUCAUAAAAGUGCUUA   | 2094 | UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG   | 2139 | 1930-1952 |
| AD-73638 | AGAAACUCAUAAAAGUGCUUA   | 2095 | UAGCACUUUAUUGAGUUUCUGUG   | 2140 | 1930-1952 |
| AD-73598 | GAAACUCAUAAAAGUGCUUUA   | 2096 | UAAAGCACUUUAUUGAGUUUCUG   | 2141 | 1931-1953 |
| AD-73620 | GAAACUCAUAAAAGUGCUUUA   | 2097 | UAAAGCACUUUAUUGAGUUUCUG   | 2142 | 1931-1953 |
| AD-73602 | AAACUCAUAAAAGUGCUUUGA   | 2098 | UCAAGCACUUUAUUGAGUUUCU    | 2143 | 1932-1954 |
| AD-73625 | AAACUCAUAAAAGUGCUUUGA   | 2099 | UCAAGCACUUUAUUGAGUUUCU    | 2144 | 1932-1954 |
| AD-73608 | ACUCAUAAAAGUGCUUUGAAA   | 2100 | UUUCAAGCACUUUAUUGAGUUU    | 2145 | 1934-1956 |
| AD-73631 | ACUCAUAAAAGUGCUUUGAAA   | 2101 | UUUCAAGCACUUUAUUGAGUUU    | 2146 | 1934-1956 |
| AD-73612 | UCAUAAAAGUGCUUUGAAAAA   | 2102 | UUUUUCAAGCACUUUAUUGAGU    | 2147 | 1936-1958 |
| AD-73635 | UCAUAAAAGUGCUUUGAAAAA   | 2103 | UUUUUCAAGCACUUUAUUGAGU    | 2148 | 1936-1958 |
| AD-73623 | AACUCAUAAAAGUGCUUUGAA   | 2104 | UUCAAAGCACUUUAUUGAGUUUC   | 2149 | 1933-1955 |
| AD-74838 | AAUAAAAGUGCUUUGAAAAACGA | 2333 | UCGUUUUCAAGCACUUUAUUGA    | 2335 | 1938-1960 |
| AD-74842 | AAUAAAAGUGCUUUGAAAAACGA | 2334 | UCGUUUUCAAGCACUUUAUUGA    | 2336 | 1938-1960 |

표 27. 변형된 F12 서열

| 뉴클레오타이드 명칭 | 센스 서열 5'에서 3'                 | SEQ ID NO | 안티센스 서열 5'에서 3'                    | SEQ ID NO | mRNA 표적 서열               | SEQ ID NO |
|------------|-------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| AD-73610   | gsgagaccCfaAfGfAfaagugaaagL96 | 2150      | usCfsuunCfaCfUfuucnUfgGfgucccsasa  | 2195      | UUGGAGCCCCAAGAAAGUGAAAGA | 2240      |
| AD-73633   | gsgagaccCfaAfGfAfaagugaaagL96 | 2151      | PusCfsuunCfaCfUfuucnUfgGfgucccsasa | 2196      | UUGGAGCCCCAAGAAAGUGAAAGA | 2241      |
| AD-73604   | gsgagaccAfaGfAfaagugaaagL96   | 2152      | usUfscunUfcAfCfmuucUfuGfgucccsa    | 2197      | UGGAGCCCCAAGAAAGUGAAAGAC | 2242      |
| AD-73627   | gsgagaccAfaGfAfaagugaaagL96   | 2153      | PusUfscunUfcAfCfmuucUfuGfgucccsa   | 2198      | UGGAGCCCCAAGAAAGUGAAAGAC | 2243      |
| AD-73595   | gscsccaaGfaAfAfGfAfaagagccL96 | 2154      | usGfsgucUfuUfCfcaunUfcUfugggcsusc  | 2199      | GAGCCCCAAGAAAGUGAAAGACCA | 2244      |
| AD-73617   | gscsccaaGfaAfAfGfAfaagagccL96 | 2155      | PusGfsgucUfuUfCfcaunUfcUfugggcsusc | 2200      | GAGCCCCAAGAAAGUGAAAGACCA | 2245      |
| AD-73606   | cscscaagAfaAfGfUfgaaagaccL96  | 2156      | usUfsggucCfuUfUfcaunUfuCfuugggcsu  | 2201      | AGCCCCAAGAAAGUGAAAGACCAU | 2246      |
| AD-73629   | cscscaagAfaAfGfUfgaaagaccL96  | 2157      | PusUfsggucCfuUfUfcaunUfuCfuugggcsu | 2202      | AGCCCCAAGAAAGUGAAAGACCAU | 2247      |
| AD-73609   | asasagagAfaAfUfGfcmuugagccL96 | 2158      | usGfsgucCfaAfAfagcaUfuCfmuuusc     | 2203      | AGAAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCU | 2248      |
| AD-73632   | asasagagAfaAfUfGfcmuugagccL96 | 2159      | PusGfsgucCfaAfAfagcaUfuCfmuuusc    | 2204      | AGAAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCU | 2249      |
| AD-73599   | asasgagaAfaUfGfCfuugagccL96   | 2160      | usAfsggcUfcAfAfagcaUfuUfcuunusc    | 2205      | GAAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUC | 2250      |
| AD-73621   | asasgagaAfaUfGfCfuugagccL96   | 2161      | PusAfsggcUfcAfAfagcaUfuUfcuunusc   | 2206      | GAAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUC | 2251      |
| AD-73597   | asgsagaaAfuGfCfuugagccL96     | 2162      | usGfsggcCfuCfAfagcaAfuUfcuunusc    | 2207      | AAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCA | 2252      |
| AD-73619   | asgsagaaAfuGfCfuugagccL96     | 2163      | PusGfsggcCfuCfAfagcaAfuUfcuunusc   | 2208      | AAAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCA | 2253      |
| AD-73596   | gsasgaaaUfgCfuUfuugagccL96    | 2164      | usUfsgagGfcUfCfaagCfaUfuucusc      | 2209      | AAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCAG | 2254      |
| AD-73618   | gsasgaaaUfgCfuUfuugagccL96    | 2165      | PusUfsgagGfcUfCfaagCfaUfuucusc     | 2210      | AAGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCAG | 2255      |
| AD-73614   | asgsaaauGfcUfUfUfagagccL96    | 2166      | usCfsugaGfgCfUfcaaaGfcAfmuuusc     | 2211      | AGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCAGC | 2256      |
| AD-73637   | asgsaaauGfcUfUfUfagagccL96    | 2167      | PusCfsugaGfgCfUfcaaaGfcAfmuuusc    | 2212      | AGAGAAAUUGCUUUGAGCCUCAGC | 2257      |
| AD-73611   | asasaugCfUfUfGfAfagccL96      | 2168      | usAfsggcUfGfGfcaAfaGfcauusc        | 2213      | AGAAAUUGCUUUGAGCCUCAGCUU | 2258      |
| AD-73634   | asasaugCfUfUfGfAfagccL96      | 2169      | PusAfsggcUfGfGfcaAfaGfcauusc       | 2214      | AGAAAUUGCUUUGAGCCUCAGCUU | 2259      |
| AD-73605   | asusgcunUfgAfGfCfcaagccL96    | 2170      | usGfsaagCfuGfAfggcuCfaAfagcaus     | 2215      | AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCU  | 2260      |
| AD-73628   | asusgcunUfgAfGfCfcaagccL96    | 2171      | PusGfsaagCfuGfAfggcuCfaAfagcaus    | 2216      | AAAUGCUUUGAGCCUCAGCUUCU  | 2261      |



표 28. 일차 마우스 간세포에서의  
F12 단일 용량 스크린

|          | 활성   |      |        |      |
|----------|------|------|--------|------|
|          | 10nM |      | 0.1nM* |      |
| 뉴플렉스 ID  | 평균   | SD   | 평균     | SD   |
| AD-67244 | 7.5  | 2.3  | 69.5   | 4.6  |
| AD-73610 | 46.8 | 14.1 | 104.7  | 10.1 |
| AD-73633 | 18.0 | 6.8  | 69.2   | 13.3 |
| AD-73604 | 21.0 | 6.3  | 100.3  | 10.0 |
| AD-73627 | 10.5 | 3.2  | 55.5   | 5.7  |
| AD-73595 | 29.0 | 7.6  | 96.1   | 4.8  |
| AD-73617 | 12.4 | 4.9  | 66.1   | 10.5 |
| AD-73606 | 11.8 | 3.6  | 93.2   | 4.1  |
| AD-73629 | 14.9 | 4.6  | 57.8   | 6.4  |
| AD-73609 | 35.2 | 4.7  | 89.6   | 5.0  |
| AD-73632 | 3.3  | 0.6  | 46.5   | 8.0  |
| AD-73599 | 11.7 | 2.2  | 84.4   | 10.9 |
| AD-73621 | 5.9  | 1.7  | 34.8   | 4.4  |
| AD-73597 | 9.4  | 1.8  | 60.6   | 3.0  |
| AD-73619 | 5.0  | 1.7  | 21.0   | 7.4  |
| AD-73596 | 7.3  | 3.1  | 53.2   | 10.9 |
| AD-73618 | 4.6  | 2.4  | 29.4   | 8.2  |
| AD-73614 | 24.0 | 8.8  | 96.0   | 4.8  |
| AD-73637 | 7.1  | 2.2  | 47.3   | 6.9  |
| AD-73611 | 17.3 | 3.8  | 92.5   | 4.0  |
| AD-73634 | 7.1  | 3.5  | 54.5   | 12.5 |
| AD-73605 | 10.2 | 2.1  | 88.7   | 6.0  |
| AD-73628 | 5.7  | 0.4  | 23.5   | 8.1  |
| AD-73601 | 6.4  | 2.4  | 67.4   | 9.9  |
| AD-73624 | 3.0  | 0.5  | 28.0   | 5.9  |
| AD-73613 | 16.4 | 5.3  | 92.6   | 8.8  |
| AD-73636 | 4.8  | 1.5  | 22.5   | 7.2  |
| AD-73616 | 99.7 | 8.0  | 97.3   | 3.2  |
| AD-73639 | 35.5 | 4.8  | 100.3  | 6.7  |
| AD-73603 | 12.8 | 5.0  | 87.7   | 7.2  |
| AD-73626 | 2.2  | 0.8  | 19.8   | 4.3  |
| AD-73607 | 17.4 | 5.6  | 90.0   | 6.4  |
| AD-73630 | 3.9  | 1.2  | 25.0   | 7.3  |
| AD-73600 | 2.7  | 1.5  | 24.9   | 4.9  |
| AD-73622 | 1.5  | 0.2  | 16.2   | 2.3  |
| AD-73615 | 7.6  | 3.6  | 51.9   | 4.8  |
| AD-73638 | 3.7  | 1.5  | 17.6   | 5.6  |

|          |     |     |      |      |
|----------|-----|-----|------|------|
| AD-73598 | 2.0 | 0.5 | 18.7 | 7.5  |
| AD-73620 | 2.0 | 0.3 | 9.5  | 3.4  |
| AD-73602 | 4.4 | 1.9 | 48.7 | 8.4  |
| AD-73625 | 3.3 | 1.4 | 9.8  | 2.0  |
| AD-73608 | 5.5 | 1.3 | 65.4 | 10.7 |
| AD-73631 | 2.1 | 0.4 | 11.1 | 1.9  |
| AD-73612 | 5.4 | 1.4 | 49.1 | 7.3  |
| AD-73635 | 3.5 | 0.7 | 13.0 | 2.5  |
| AD-73623 | 2.5 | 0.4 | 7.2  | 1.2  |

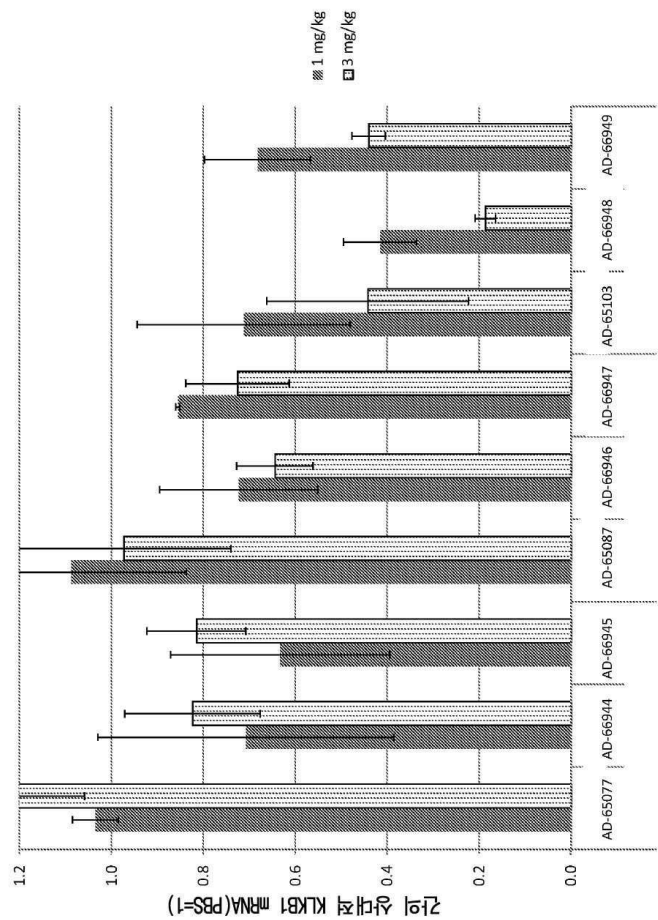
# 균등물

해당 분야의 숙련자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에서 기술되는 특정의 구현에 및 방법에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 또는 이를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위의 범주에 포함 되는 것으로 의도된다.

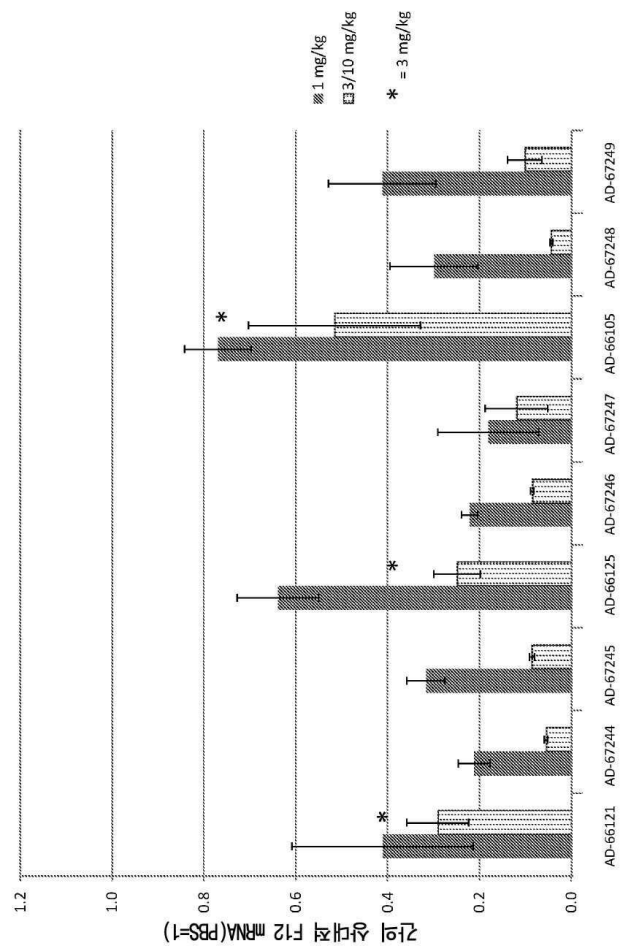


도면

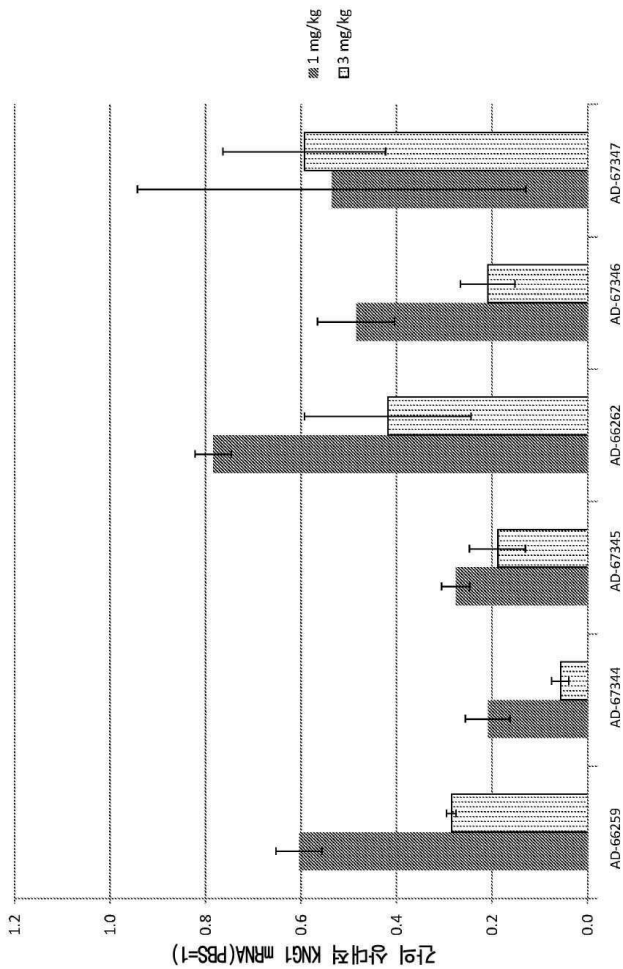
도면1



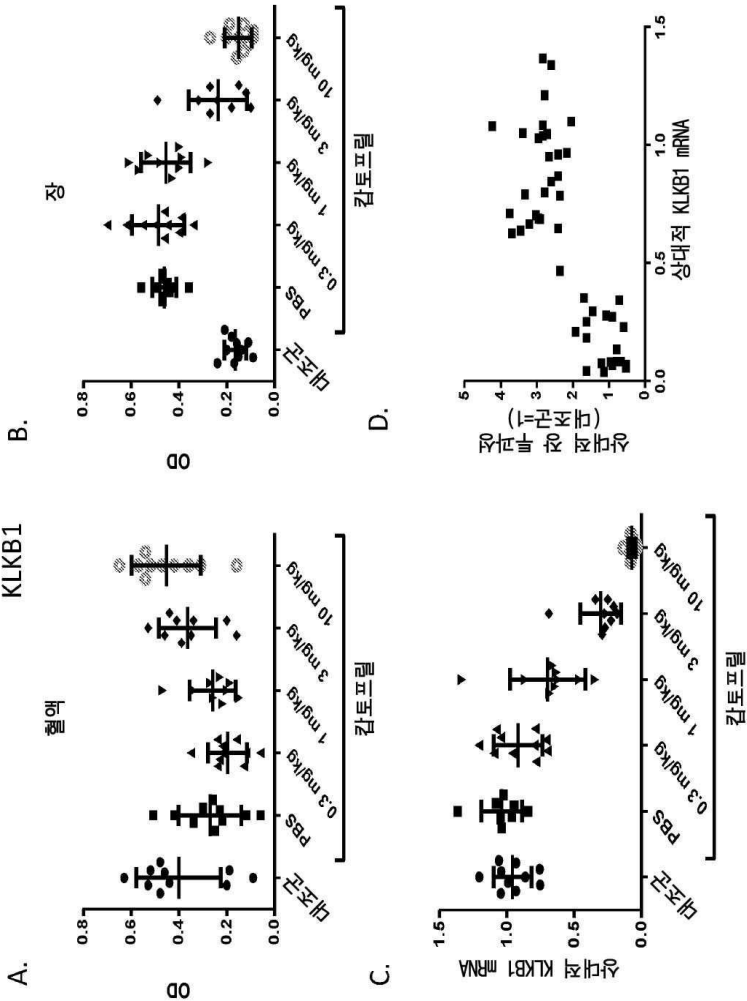
도면2



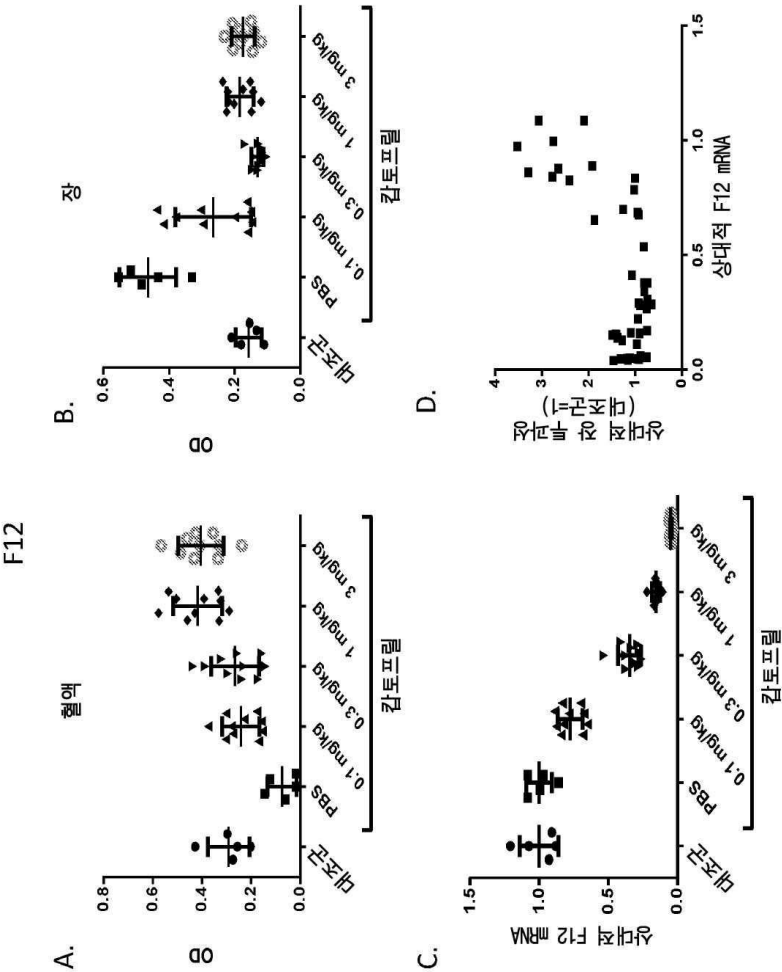
도면3



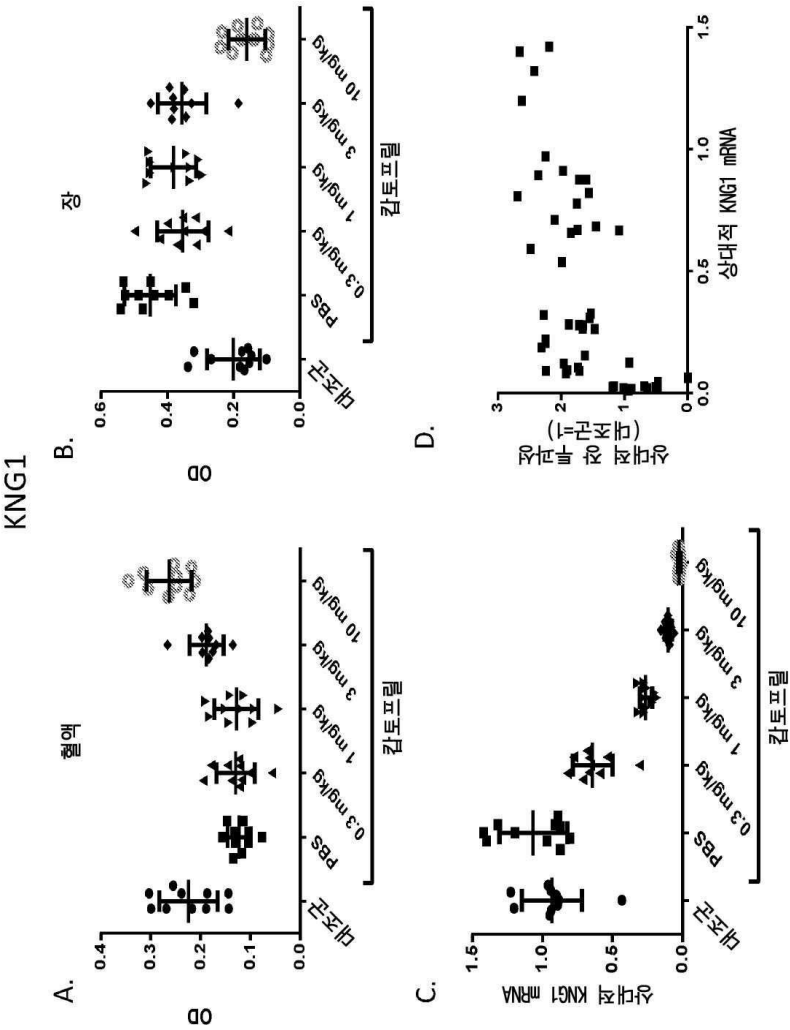
도면4



도면5



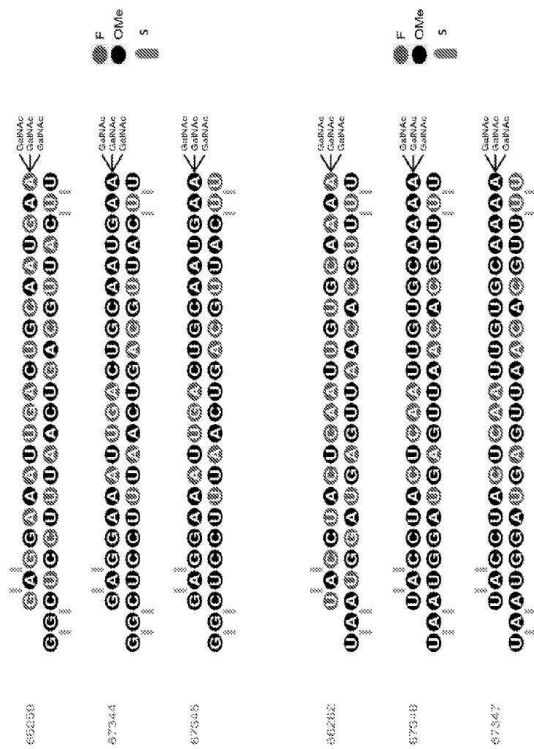
도면6



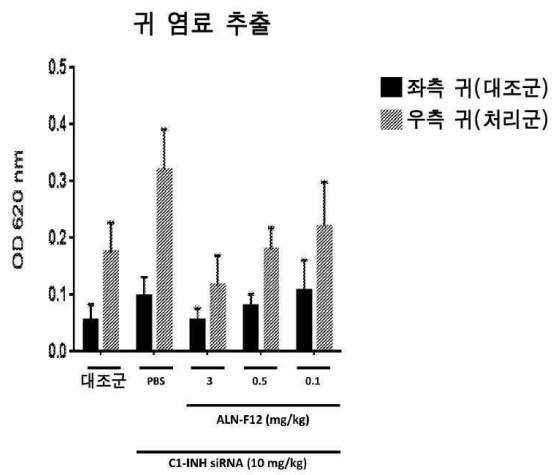




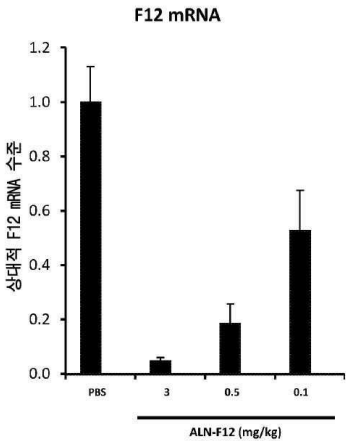
도면9



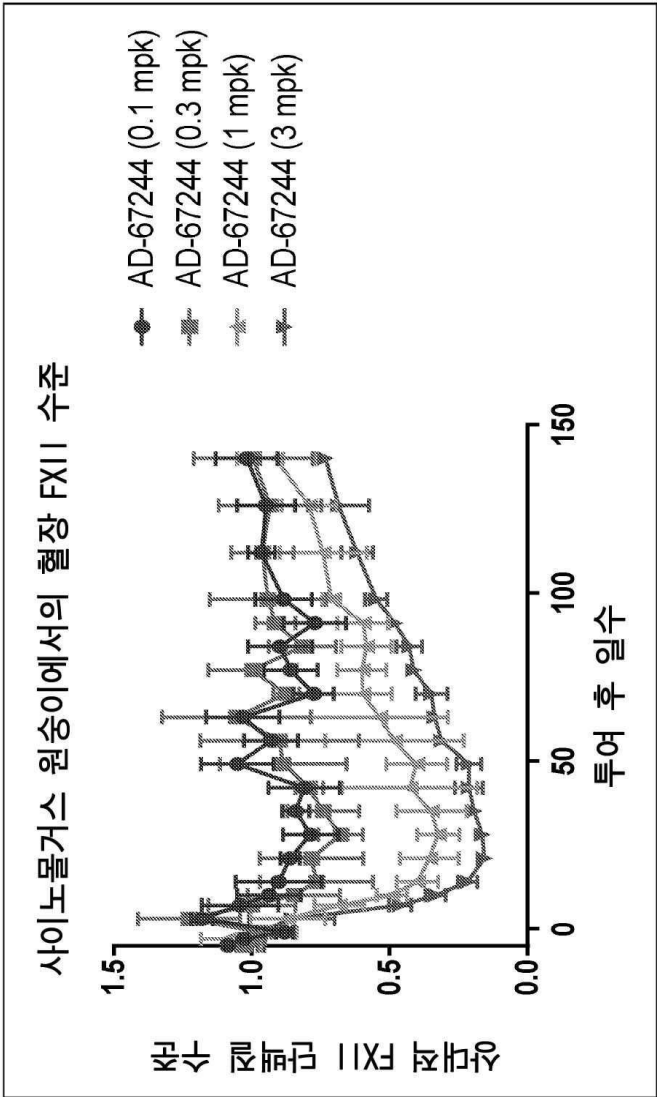
도면 10a



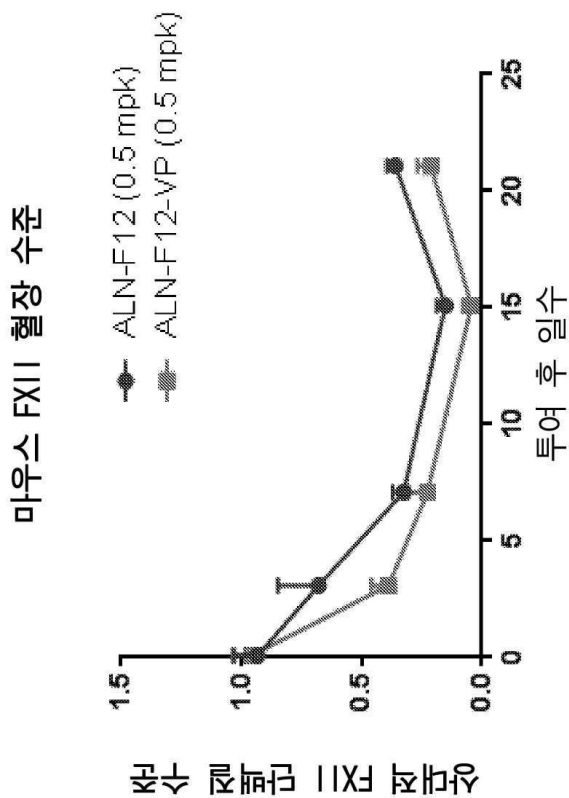
도면10b



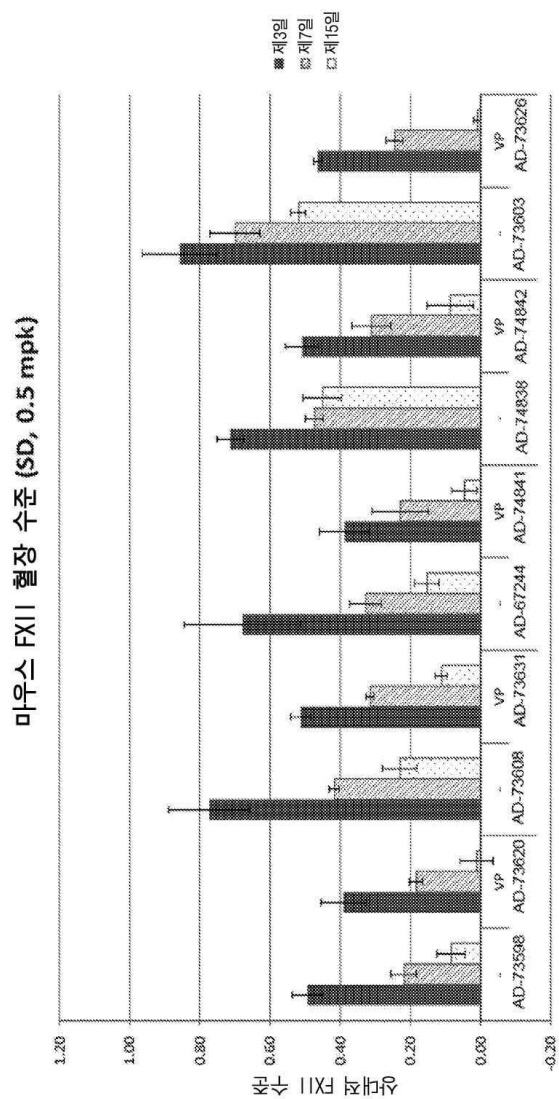
도면11



도면12



도면13



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> FACTOR XII (HAGEMAN FACTOR) (F12), KALLIKREIN B, PLASMA (FLETCHER FACTOR) 1 (KLKB1), AND KININOGEN 1 (KNG1) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-03120

<150> US 62/157,890

<151> 2015-05-06

<150> US 62/260,887

<151> 2015-11-30

<150> US 62/266,958

<151> 2015-12-14

<160> 2344

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 2252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

agaacagctt gaagaccgtt ctttttaag tgacaagaga ctcacctcca agaagcaatt      60

gtgttttcag aatgatttta ttcaagcaag caacttattt catttccttg ttgctacag      120
tttctgtgg atgtctgact caactctatg aaaacgcctt cttcagaggt ggggatgtag      180
cttccatgta caccceaat gcccaatact gccagatgag gtgcacattc caccceaggt      240
gtttgctatt cagttttctt ccagcaagtt caatcaatga catggagaaa aggtttggtt      300
gcttcttgaa agatagtgtt acaggaaccc tgccaaaagt acatcgaaca ggtgcagttt      360
ctggacattc ctigaagcaa tgtgtgtcatc aaataagtgc ttgccatcga gacatttata      420
aaggagtga tatgagagga gtcaatttta atgtgtctaa ggtagcagt gttgaagaat      480

gccaaaaaag gtgcaccagt aacattcgct gccagttttt ttcatatgcc acgcaaacad      540
ttcacaaggc agagtaccgg aacaattgcc tattaaagta cagtcacgga ggaacaccta      600
ccgctataaa ggtgctgagt aacgtggaat ctggattctc actgaagccc tgtgcccttt      660
cagaaattgg ttgcccatg aacatcttcc agcatcttgc gttctcagat gtggatgttg      720
ccagggttct cactccagat gcttttgtgt gtcggacat ctgcacctat caccceact      780
gcctcttctt tacattctat acaaatgtat ggaaaatcga gtcacaaaga aatgtttgtc      840
ttcttaaaac atctgaaagt ggcacaccaa gttcctctac tctcaagaa aacaccatat      900

ctggatatag ccttttaacc tgcaaaagaa ctttacctga accctgccat tctaaaattt      960
acccgggagt tgactttgga ggagaagaat tgaatgtgac ttttgtaaa ggagtgaatg     1020
tttgccaaga gacttgaca aagatgattc gctgtcagtt tttcattat tctttactcc     1080
cagaagactg taaggaagag aagtgtaatg gtttcttaag attatctatg gatggttctc     1140
caactaggat tgcgtatggg acacaaggga gctctgttta ctcttgaga ttgtgtaaca     1200
ctggggacaa ctctgtctgc acaacaaaaa caagcacacg cattgttgga ggaacaaact     1260
cttcttgggg agagtggccc tggcaggtga gcctgcaggt gaagctgaca gtcagaggc     1320

acctgtgtgg aggttactc ataggacacc agtgggtcct cactgctgcc cactgctttg     1380
atgggcttcc cctgcaggat gtttggcgca tctatagtgg cattttaaat ctgtcagaca     1440

```



|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| ttacaaaaga tacacctttc tcacaaataa aagagattat tattcaccaa aactataaag   | 1500 |
| tctcagaagg gaatcatgat atcgcttga taaactcca ggctccttg aattacactg      | 1560 |
| aattccaaaa accaatatgc ctaccttcca aaggtgacac aagcacaatt tataccaact   | 1620 |
| gttgggtaac cggaatggggc ttctcgaagg agaaagggtga aatccaaaat attctacaaa | 1680 |
| aggtaaatat tcctttggta acaaatgaag aatgccagaa aagatatcaa gattataaaa   | 1740 |
|                                                                     |      |
| taaccaacg gatggtctgt gctggctata aagaaggggg aaaagatgct tgtaaggag     | 1800 |
| attcaggtgg tcccttagtt tgcaaacaca atggaatgtg gcgtttggtg ggcatcacca   | 1860 |
| gctggggtga aggctgtgcc cgcagggagc aacctggtgt ctacacaaa gtcgctgagt    | 1920 |
| acatggactg gattttagag aaaacacaga gcagtgatgg aaaagctcag atgcagtcac   | 1980 |
| cagcatgaga agcagtcag agtctaggca atttttacaa cctgagttca agtcaaattc    | 2040 |
| tgagcctggg gggctctcat ctgcaaagca tggagagtgg catcttcttt gcatcctaag   | 2100 |
| gacgaaaaac acagtgcact cagagctgct gaggacaatg tctggctgaa gcccgtttc    | 2160 |
|                                                                     |      |
| agcacgccgt aaccaggggc tgacaatgcg aggtcgcaac tgagatctcc atgactgtgt   | 2220 |
| gttgtgaaat aaaaatgtga aagatcaaaa aa                                 | 2252 |
|                                                                     |      |
| <210> 2                                                             |      |
| <211> 2252                                                          |      |
| <212> DNA                                                           |      |
| <213> Homo sapiens                                                  |      |
| <400> 2                                                             |      |
| ttttttgac tttcaccatt ttatttcaca acacacagtc atggagatct cagttgcgac    | 60   |
| ctcgcatgt cagccccctg ttacggcgtg ctgaaagcgg gcttcagcca gacattgtcc    | 120  |
| tcagcagctc tgagtgcact gtgtttttcg tccttaggat gcaaagaaga tgccactctc   | 180  |
| catgctttgc agatgaggac cccccaggct cagaatttga cttgaactca ggttgtaaaa   | 240  |
|                                                                     |      |
| attgcctaga ctctggactg cttctcatgc tggtgactgc atctgagctt ttccatcact   | 300  |
| gctctgtgtt ttctctaaaa tccagtccat gtactcagcg actttggtgt agacaccagg   | 360  |
| ttgtccctg cgggcacagc cttcacccca gctggatgatg cccaccaaac gccacattcc   | 420  |
| attgtgtttg caaactaagg gaccacctga atctccctta caagcatctt tcccccttc    | 480  |
| tttatagcca gcacagacca tccgttgggt tattttataa tcttgatac ttttctggca    | 540  |
| ttcttcattt gttaccaaag gaatatttac cttttgtaga atattttgga tttcaccttt   | 600  |
| ctccttcgag aagccccatc cggttacca acagttggta taaattgtgc ttgtgtcacc    | 660  |
|                                                                     |      |
| tttggaaggt aggcataattg gtttttgaa ttcagtgtaa ttcaaaggag cctggagttt   | 720  |

tatcaaggcg atatcatgat tcccttctga gactttatag ttttggtgaa taataatctc 780  
 tttttattgt gagaaagggtg tatcttttgt aatgtctgac agatttataa tgccactata 840  
 gatgcgcaa acatcctgca ggggaagccc atcaaagcag tgggcagcag tgaggacca 900  
 ctggtgtcct atgagtgacc ctccacacag gtgcctctga gctgtcagct tcacctgcag 960  
 gctcacctgc cagggccact ctcccaaga agagtttgtt cctccaaca tgcgtgtgct 1020  
 tgtttttgtt gtgcagacag agttgtcccc agtggttacac aatctcaaag agtaaccaga 1080

gtcccttgt gtcccatagc caatcctagt tggagaacca tccatagata atcttaagaa 1140  
 acacttacac ttctcttctt tacagtcttc tgggagtaaa gaataagtga aaaactgaca 1200  
 gcgaatcatc ttgtgcaag tctcttggca aacattcact cctttaacaa aagtcacatt 1260  
 caattcttct cctccaaagt caactcccgg gtaaatTTTA gaatggcagg gttcaggtaa 1320  
 agttcttttg caggTTAAAA ggctatatcc agatatggtg ttttcttgag gagtagagga 1380  
 acttggtgtg ccactttcag atgttttaag aagacaaaca tttctttgtg actcgatttt 1440  
 ccatacattt gtatagaatg taaagaagag gcagttgggg tgataggtgc agatggtccg 1500

acacacaaaa gcatctggag tgagaacctt ggcaacatcc acatctgaga acgcaagatg 1560  
 ctggaagatg ttcatgtggc aaccaatttc tgaaagggca cagggttca gtgagaatcc 1620  
 agattccacg ttactcagca cttttatagc ggtaggtgtt cctccgggac tgtactttaa 1680  
 taggcaattg ttccggtact ctgccttgtg aaatgtttgc gtggcatatg aaaaaaactg 1740  
 gcagcgaatg ttactggtgc accttttttg gcattcttca acactgctaa ccttagacac 1800  
 attaaaattg actcctctca tatcaactcc ttataaatg tctcgatggc aagcattat 1860  
 ttgatgacca cattgcttca aggaatgtcc agaaaactgca cctgttcgat gtacttttgg 1920

cagggttctt gtaacactat ctttcaagaa gcaaccaaac cttttctcca tgtcattgat 1980  
 tgaacttgct ggaagaaaac tgaatagcaa acaccttggg tggaatgtgc acctcatctg 2040  
 gcagtattgg gcatttgggg tgtacatgga agctacatcc ccacctctga agaaggcgtt 2100  
 ttcatagagt tgagtcagac atccacagga aactgtagca aacaaggaaa tgaaataagt 2160  
 tgcttgcttg aataaaaatca ttctgaaaac acaattgctt cttggagggtg agtctcttgt 2220  
 cacttaaaaa tgaacgggtct tcaagctgtt ct 2252

<210> 3

<211> 2472

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

agaccgccct cggtagccata ttcagagggc ttgaagacca tcttcattgtg aagactccct 60  
 ctctccaga accacaacgt gaccatcctt ccaggatgat tttattcaac cgagtgggtt 120  
 attttgtttc cttgtttgct accgtctcct gtgggtgtat gactcaactg tataaaaata 180  
 ccttcttcag aggtggggat ctactgcca tctacacccc agatgccag tactgtcaga 240  
 agatgtgcac ttttccccc aggtgcctgc tttcagctt tctcgccgtg actccacca 300  
 aagagacaaa taaacggtt gggtgcttca tgaagagag cattacaggg actttgcaa 360  
 gaatacaccg gacaggggcc atttctgtc attctttaa gcagtgtggc catcaataa 420  
  
 gtgcttgcca ccgagacata tacaaggac ttgatagag aggttccaac ttaatatct 480  
 ctaagaccga caatattgaa gaatgccaga aactgtgcac aaataattt cactgccaat 540  
 ttttcacata tgctacaagt gcattttaca gaccagagta ccggaagaag tgcctgtga 600  
 agcacagtgc aagcggaa cccaccagca taaagtcagc ggacaacctg gtgtctggat 660  
 tctactgaa gtctgtgcg ctttcggaga taggttggc catggatatt ttccagcact 720  
 ctgcctttgc agacctgaat gtaagccagg tcatcacc ccatgcctt gtgtgtcga 780  
 ccatctgcac ctccatccc aactgcctt tcttcagtt ctacacgaat gaatgggaga 840  
  
 cagaatcaca gagaaatgtt tgttttctta agacgtctaa aagtgaaga ccaagtcccc 900  
 ctattcctca agaaaacgt atatctggat atagtctcct cacctgcaga aaaactgcc 960  
 ctgaacctg ccattccaaa atttactctg gatttgactt tgaaggggaa gaactgaatg 1020  
 tgaccttctg gcaaggagca gatgtctgcc aagagacttg tacaagaca atccgtgcc 1080  
 agttttttat ttactctta ctccccaaag actgcaagga ggaggggtgt aaatgttct 1140  
 taaggttacc cacagatggc tccccaaacta ggatcaccta tggcatgcag gggagctccg 1200  
 gttattctct gagatttgtt aaacttgttg acagccctga ctgtacaaca aaaataaatg 1260  
  
 cacgtattgt gggaggaaca aacgttctt taggggagtg gccatggcag gtcagcctgc 1320  
 aagtgaagct ggtatctcag acccatttgt gtggagggtc catcatttgt cgccaatggg 1380  
 tactgacagc tgccattgc tttgatggaa ttccctatcc agatgtgtgg cgtatatatg 1440  
 gcggaattct tagtctgtcc gagattacga aagaaacgcc ttctcgaga ataaaggagc 1500  
 ttattattca tcaggaatac aaagtctcag aaggcaatta tgatattgcc ttaataaagc 1560  
 ttcagagcc cctgaattat actgaattcc aaaaaccaat atgcctgcct tccaaagctg 1620  
 acacaaatac aatttatacc aactgttggg tgactggatg gggctacag aaggaacaag 1680  
  
 gigaacgca aaatattcta caaaaggcta ctattcctt ggtaccaa atgaagaatgcc 1740  
 agaaaaata cagagattat gttataaaca agcagatgat ctgtgctggc tacaagaag 1800  
 gcggaacaga cgcttgtaag ggagattccg gtggccctt agtctgtaaa cacagtggac 1860

gggtggcagtt gggtgggtatc accagctggg gtgaaggctg cgcccgaag gaccaaccag 1920  
gagtctacac caaagtttct gagtacatgg actggatatt ggagaagaca cagagcagtg 1980  
atgtaagagc tctggagaca tcttcagcct gaggaggctg ggtaccaagg aggaagaacc 2040  
cagctggctt taccacctgc cctcaaggca aactagagct ccaggattct cggctgtaaa 2100

atgttgataa tgggtgtctac ctcacatccg tatcattgga ttgaaaattc aagtgtagat 2160  
atagttgctg aagacagcgt tttgtcaag tgtgtttcct gccttgagtc acaggagctc 2220  
caatgggagc attacaaaga tcaccaagct tgttaggaaa gagaatgac aaagggtttt 2280  
attagtaat gaaatgtcta gatgtgatgc aattgaaaaa aagaccccag attctagcac 2340  
agtccttggg accatttca tgtaactgtt gactctggac ctcagcagat ctcagagtta 2400  
cctgtccact tctgacattt gtttattaga gcctgatgct attctttcaa gtggagcaaa 2460  
aaaaaaaaaa aa 2472

<210> 4

<211> 2472

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 4

ttttttttt ttttgtctc acttgaaaga atagcatcag gctctaataa acaaagtca 60  
gaagtggaca ggtaactctg agatctgctg aggtccagag tcaacagtta catgagaatg 120  
gtccaagga ctgtgctaga atctggggtc tttttttcaa ttgcatcaca tctagacatt 180  
tcattaccta ataaaacctt ttgatcattc tctttcctaa caagcttggt gatctttgta 240  
atgctcccat tggagctcct gtgactcaag gcaggaaaca cacttgagca aaacgctgtc 300  
ttcagcaact atatctacac ttgaattttc aatccaatga tacggatgtg aggtagacac 360

cattatcaac attttacagc cgagaatcct ggagctctag tttgccttga gggcaggtgg 420  
taaagccagc tgggtttctc ctcttggta ccagcctcc tcaggtgaa gatgtctcca 480  
gagctcttac atcactgtc tgtgtcttct ccaatatcca gtccatgtac tcagaaactt 540  
tggtgtagac tcttggttgg tcttgcggg cgcagccttc acccagctg gtgataccca 600  
ccaactgcca ccgtccactg tgtttacaga ctaaggggcc accggaatct cccttacaag 660  
cgtctgttcc gccttctttg tagccagcac agatcatctg cttgtttata acataatctc 720  
tgtattttt ctggcattct tcatttggta ccaaaggaat agtagccttt ttagaatat 780

tttgcgttcc accttgttcc ttcgtgtagc cccatccagt cacccaacag ttggtataaa 840  
ttgtatttgt gtcagcttgg gaaggcaggc atattggttt ttggaattca gtataattca 900

ggggcgtctg aagcttttatt aaggcaatat cataattgcc ttctgagact ttgtattcct 960  
 gatgaataat aagctccttt attctcgagg aaggcgtttc ttctgtaatc tcggacagac 1020  
 taagaattcc gccatatata cgccacacat ctggataggg aattccatca aagcaatggg 1080  
 cagctgtcag taccatttgg cgaccaatga tggaccctcc acacaaatgg gtctgagata 1140  
 ccagcttcac ttgcaggctg acctgccatg gccactcccc taaagaagcg ttgttcctc 1200  
  
 ccacaatacg tgcatttatt ttgttgtac agtcagggtc gtcacaagt ttacacaatc 1260  
 tcagagaata accggagctc ccctgcatgc cataggtgat cctagtggg gagccatctg 1320  
 tggataacct taaggaacat ttacaccct cctccttga gtcttgggg agtaaggagt 1380  
 aaataaaaaa ctggcagcgg attgtctttg tacaagtctc ttggcagaca tctgtcctt 1440  
 gcacgaaggt cacattcagt tcttccctt caaagtcaac tccagagtaa attttgaat 1500  
 ggccagggttc agggcgagtt ttctgcagg tgaggagact atatccagat atagcgtttt 1560  
 cttaggaat agggggactt ggtcttcac ttttagacgt cttagaataa caaacatttc 1620  
  
 tctgtgattc tgtctccat tcattcgtgt agaacgtgaa gaaaaggcag ttgggatgga 1680  
 aggtgcagat ggtgcgacac acaaaggcat cgggggtgat gacctggctt acattcaggt 1740  
 ctgcaaaggc agagtgtctg aaaatatcca tggggcaacc tatctccgaa agcgcacagg 1800  
 acttcagtga gaatccagac accaggttgt ccgctgactt tatgctggtg ggtgttccgc 1860  
 ttgactgtg cttcagcagg cacttcttcc ggtactctgg tctgtaaaat gcactttag 1920  
 catatgtgaa aaattggcag tgaaaattat ttgtgcacag ttcttgcat tcttcaatat 1980  
 tgtcggtctt agagatatta aagttggacc ctctcatatc aagtcctttg tatatgtctc 2040  
  
 ggtggcaagc acttatttga tggccacact gctttaaaga atgaccagaa atggcccctg 2100  
 tccggtgtat tcttggcaaa gtccctgtaa tgcctctttt catgaagcaa ccaaaccgtt 2160  
 tatttgtctc ttgggtgga gtcacggcga gaaagctgaa cagcaggcac ctggggtgaa 2220  
 aagtgcacat ctctgacag tactgggcat ctgggtgta gatggcagct agatccccac 2280  
 ctctgaagaa ggtattttta tacagttgag tcatacacc acaggagacg gtagcaaaca 2340  
 aggaacaaa ataaccact cggttgaata aaatcatcct ggaaggatgg tcacgttgtg 2400  
 gttctggagg agaggagtc ttcacatgaa gatggtcttc aagccctctg aatatggcac 2460  
  
 cgaggcggt ct 2472  
 <210> 5  
 <211> 2513  
 <212> DNA  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 5

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgaagactag cttcatgtga agactccttc tcctccagca gcacaaagca accatccttc  | 60   |
| caggatgatt ttattcaaac aagtgggtta ttttgtttcc ttgttcgcta cagtttcctg  | 120  |
| tgggtgtctg tcacaactgt atgcaaatac cttcttcaga ggtggggatc tggctgccat  | 180  |
| ctacaccccg gatgcccgag actgtcagaa gatgtgcacg tttcaccca ggtgcctgct   | 240  |
| cttcagcttc cttgccgtga gtccaaccaa ggagacagat aaaaggtttg ggtgcttcat  | 300  |
|                                                                    |      |
| gaaagagagc attacagga ctttgccaag aatacaccgg acaggggcca tttctggtca   | 360  |
| ttctttaaaa cagtgtggcc atcaattaag tgcttgccac caagacatat acgaaggact  | 420  |
| ggatatgaga ggggtccaact ttaatatatc taagaccgac agtatggaag aatgccagaa | 480  |
| actgtgcaca aataatatc actgccaatt tttcacatat gctacaaaag catttcacag   | 540  |
| accagagtac aggaagagtt gcctgctgaa gcgcagttca agtggaaacgc ccaccagtat | 600  |
| aaagccagtg gacaacctgg tgtctggatt ctactgaag tcctgtgctc tctcagagat   | 660  |
| cggttgcccc atggatattt tccagcactt tgctttgca gacctgaatg taagccatgt   | 720  |
|                                                                    |      |
| cgtcaccccc gatgccttcg tgtgtgcac cgtttgacc ttcatecca actgcctctt     | 780  |
| cttcacattc tacacgaatg agtgggagac ggaatcacag aggaatgttt gttttcttaa  | 840  |
| gacatctaaa agtgggaagc caagtcccc tattattcaa gaaaatgctg tatctggata   | 900  |
| cagtctcttc acctgcagaa aagctgcgcc tgaacctgc catttcaaga ttactctgg    | 960  |
| agttgccttc gaaggggaag aactgaacgc gaccttcgtg cagggagcag atgcgtgcca  | 1020 |
| agagacttgt acaaagacca tccgtgtca gtttttact tactcattgc ttccccaaga    | 1080 |
| ctgcaaggca gaggggtgta aatgttcctt aaggttatcc acggatggct ctccaactag  | 1140 |
|                                                                    |      |
| gatcacctat gaggcacagg ggagctctgg ttattctctg agactgtgta aagttgtgga  | 1200 |
| gagctctgac tgtacgacaa aaataaatgc acgtattgtg ggaggaacaa actcttcttt  | 1260 |
| aggagagtgg ccatggcagg tcagcctgca agtaaaagtg gtttctcaga atcatatgtg  | 1320 |
| tggaggggtc atcattggac gccaatggat actgacggct gccattgct ttgatgggat   | 1380 |
| tccttatcca gacgtgtggc gtatatatgg cgggattctt aatctgtcag agattacaaa  | 1440 |
| caaaacgcct ttctcaagta taaaggagct tattattcat cagaaataca aaatgtcaga  | 1500 |
| aggcagttac gatattgcct taataaagct tcagacaccg ttgaattata ctgaattcca  | 1560 |
|                                                                    |      |
| aaaaccaata tgcctgcctt ccaaagctga cacaaataca atttatacca actgctgggt  | 1620 |
| gactggatgg ggctacacaa aggaacgagg tgagacccaa aatattctac aaaaggcaac  | 1680 |
| tattcccttg gtaccaaatg aagaatgcca gaaaaatat agagattatg ttataaccaa   | 1740 |
| gcagatgatac tgtgctggct acaaagaagg tggaatagat gcttgtaagg gagattccgg | 1800 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgccccctta gtttgcaaac atagtgggaag gtggcagttg gtgggtatca ccagctgggg | 1860 |
| cgaaggctgt gcccgaagg agcaaccagg agtctacacc aaagttgctg agtacattga   | 1920 |
| ctggatattg gagaagatac agagcagcaa ggaaagagct ctggagacat ctccagcatg  | 1980 |
|                                                                    |      |
| aggaggctgg gtactgatgg ggaagagccc agctggcacc agctttacca cctgccctca  | 2040 |
| agtctacta gagctccaga gttctcttct gcaaaatgtc gatagtgggtg tctacctcgc  | 2100 |
| atccttacca taggattaaa agtccaaatg tagacacagt tgctaaagac agcgccatgc  | 2160 |
| tcaagcgtgc ttcttgcctt gagcaacagg aacgccaatg agaactatcc aaagattacc  | 2220 |
| aagcctgttt ggaaataaaa tggtaaaagg atttttatta ggtagtgaaa ttaggtagtt  | 2280 |
| gtccttggaa ccatttcat gtaactgttg actctggacc tcagcagatc acagttacct   | 2340 |
| tctgtccact tctgacattt gtgtactgga acctgatgct gttcttcac ttggagcaaa   | 2400 |
|                                                                    |      |
| gaactgagaa acctggttct atccattggg aaaaagagat ctttgaaca ttctctttac   | 2460 |
| aataaaaaga tgttctactt ggacttgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa         | 2513 |
| <210> 6                                                            |      |
| <211> 2513                                                         |      |
| <212> DNA                                                          |      |
| <213> Rattus norvegicus                                            |      |
| <400> 6                                                            |      |
| tttttttttt tttttttttt ttttttcaag tccaagtaga acatcttttt attgtaaagg  | 60   |
| aaatgttaca aagatctctt ttcccaatg gatagaacca ggtttctcag ttctttgtc    | 120  |
| caagtggaag aacagcatca ggttccagta cacaaatgtc agaagtggac agaaggtaac  | 180  |
| tgtgatctgc tgaggctcag agtcaacagt tacatgagaa tggttccaag gacaactacc  | 240  |
|                                                                    |      |
| taatttcaact acctaataaa aatcctttga ccattttatt tccaaacagg ctggtaatc  | 300  |
| tttgatagt tctattggc gttctgttg ctcaaggcag gaagcacgct tgagcatggc     | 360  |
| gctgtcttta gcaactgtgt ctacatttgg acttttaatc ctatggtaag gatgcgaggt  | 420  |
| agacaccact atcgacattt tgcagaagag aactctggag ctctagtagg acttgagggc  | 480  |
| aggttggtaaa gctgggtcca gctgggctct tcccatcag taccagcct cctcatgctg   | 540  |
| gagatgtctc cagagctctt tcttgtctgc tctgtatctt ctccaatc cagtcaatgt    | 600  |
| actcagcaac ttgggtgtag actcctgggt gtccttgcg ggcacagcct tcgccccagc   | 660  |
|                                                                    |      |
| tggtgatacc caccaactgc caccttcac tatgtttgca aactaagggg ccaccggaat   | 720  |
| ctcccttaca agcatctatt ccacttctt ttagccagc acagatcctc tgcttggtta    | 780  |
| taacataatc tctatatttt ttctggcatt ctctatttgg taccaaggga atagttgcct  | 840  |

ttgtagaat attttgggtc tcacctcgtt cctttgtgta gcccaccca gtcaccagc 900  
 agttgtgata aattgtatatt gtgtcagcctt tggaaggcag gcatattggt ttttgaatt 960  
 cagtataatt caacggtgtc tgaagcttta ttaaggcaat atcgtaactg ccttctgaca 1020  
 ttttgtatatt ctgatgaata ataagctcct ttatacttga gaaaggcgtt ttgtttgtaa 1080  
  
 tctctgacag attaagaatc ccgcatata tacgccacac gtctggatag ggaatcccat 1140  
 caaagcaatg ggcagccgtc agtatccatt ggcgtccaat gatggaccct ccacacatat 1200  
 gattctgaga aaccaacttt acttgcaggc tgacctgcca tggccactct cctaaagaag 1260  
 agtttgttcc tcccacaata cgtgcattta tttttgtcgt acagtcagag ctctccacaa 1320  
 ctttacacag tctcagagaa taaccagagc tcccctgtgc ctcatagggtg atcctagtgtg 1380  
 gagagccatc cgtggataac cttaaggaac atttacacc cctcgccttg cagtcttggg 1440  
 gaagcaatga gtaagtaaaa aactgacagc ggatgggtctt tgtacaagtc tcttggcacg 1500  
  
 catctgctcc ctgcacgaag gtgcggttca gtcttcccc ttcgaaggca actccagagt 1560  
 aaatcttgaa atggcagggt tcagggcgag cttttctgca ggtgaagaga ctgtatccag 1620  
 atacagcatt ttcttgaata atagggggac ttgggtcttcc acttttagat gtcttaagaa 1680  
 aacaaacatt cctctgtgat tccgtctccc actcattcgt gtagaatgtg aagaagaggc 1740  
 agttgggatg gaaggtgcaa acggtgacac acacgaaggc atcggggggtg acgacatggc 1800  
 ttacattcag gtctgcaaag gcaaagtgtt gggaaatata catggggcaa ccgatctctg 1860  
 agagagcaca ggacttcagt gagaatccag acaccagggt gtccactggc ttatactgg 1920  
  
 tgggcgttcc acttgaactg cgcttcagca ggcaactctt cctgtactct ggtctgtgaa 1980  
 atgcttttgt agcataatgtg aaaaattggc agtgaatatt atttgtcac agtttctggc 2040  
 attcttcaat actgtcggtc ttagatata taaagtggga ccctctcata tccagtcctt 2100  
 cgtatatgtc ttggtggcaa gcacttaatt gatggccaca ctgttttaaa gaatgaccag 2160  
 aaatggcccc tgtccggtgt attcttggca aagtcctgt aatgctctct ttcataagc 2220  
 acccaaacct tttatctgtc tcttgggttg gactcacggc aaggaagctg aagagcaggc 2280  
 acctgggggtg aaacgtgcac atcttctgac agtgctgggc atccgggggtg tagatggcag 2340  
  
 ccagatcccc acctctgaag aaggtatttg catacagttg tgacagacac ccacaggaaa 2400  
 ctgtagcgaa caaggaaaca aaataacca ctgttttgaa taaaatcacc ctggaaggat 2460  
 ggttgctttg tgctgctgga ggagaaggag tcttcacatg aagctagtct tca 2513

<210> 7

<211> 2115

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 7

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tttctttgtt cttcccatTT ccatattcat aactcttttc tcatcttctc cacgtgagtt  | 60   |
| tgtgaactag aaattggata gtcattctct gatcctacat gttaaacttg tagagaaaac  | 120  |
| ccagattgta tgtgaggatc atcatcttaa aagtggaggt ttggctgctt cttgaaagat  | 180  |
|                                                                    |      |
| agtgttacag gaaccttgcc aaaagtacgt cgagcagggtg caatttctgg acattcctta | 240  |
| aagcagtgtg gtcataaat aagtgccttg caccgagaca ttataaagg aattgatatg    | 300  |
| agaggagtca attttaagt atctaagggt agcagtgttg aagaatgcc aaaaagggtg    | 360  |
| accaataaca ttcgctgcc atttttttca tatgccacac aaacatttca caatgcagag   | 420  |
| taccggaaca ctgcctctt aaagcacagt cccggaggaa cgcctaccac tataaagggtg  | 480  |
| ctgaataacg tggaatctgg attctcactg aagccttggt ccttttcaga aattggttgt  | 540  |
| cacatgaaca tcttcagca tcttgccctt tcggatgtgg atgttgccag agttctcgcc   | 600  |
|                                                                    |      |
| ccagatgctt ttgtgtgctg aaccatctgc acctatcatc ccagctgcct cttctttacg  | 660  |
| ttctatacga atgcatggaa gatcgagtca caaagaaatg ttgtttttct taaaacatct  | 720  |
| gaaagtggca caccaagttc ctctactcct caagaaaaca ccacatctgg atacagcctt  | 780  |
| ttaacctgca aaagaacttt acctgaacct tgccattcta aaatttacct gggagttgac  | 840  |
| tttggaggag aagaattgaa tgtgactttc gttaaaggag tgaatgtttg ccaagagact  | 900  |
| tgtacaaaga tgattcgctg tcagtttttc acttattctt tactcccaga agactgtaag  | 960  |
| gaggagaagt gtaagtgttt cttaagatta tcttcggatg gttctccaac taggattaca  | 1020 |
|                                                                    |      |
| tatgggacac aaggagctc tggttactct ttgagattgt gtaacactgg ggacagctct   | 1080 |
| gtctgcacaa caaaaacaag ctacgcatt gttggaggaa caaactcttc ttggggagag   | 1140 |
| tggccctggc aagtgagcct gcaggtgaag ctgatggctc agaggcacct gtgtggaggg  | 1200 |
| tcactcatag gacaccagtg ggtctcact gctgccact gctttgatgg gcttccctta    | 1260 |
| ccgatgttt ggcgattta tagtggcatt ttaaatctgt cagacattac aaaagaaaca    | 1320 |
| cctttctcac aaataaaaga gatcattatt caccaaaact atagaatctc agaagggaat  | 1380 |
| catgatatcg ccttaataaa actccaggct cctttgaatt aactgaatt caaaaacca    | 1440 |
|                                                                    |      |
| atatgcctac cttccaaagg tgacacaaac acaatttata ccaactgttg gtaactgga   | 1500 |
| tggggcttct cgaaggaaaa aggtgaaatc caagatattc taaaaagggt aaatattcct  | 1560 |
| ttggtacaaa atgaagaatg ccagaaaaga tatcaagatt ataaaataac ccaacggatg  | 1620 |
| gtctgtgctg gctataaaga agggggaaaa gatgcttgta agggagattc agggggtccc  | 1680 |
| ttagcttgca aacacaatgg aatgtggcgt ttggtgggca tcaccagctg gggcgaaggc  | 1740 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| tggtccccga gggagcaacc tggtgtctac accaaagtcg ctgagtacat ggactggatt | 1800 |
| ttagagaaaa cacagagcag tgatggaaac gctcggatgc aggcgccagc atgaggagca | 1860 |
|                                                                   |      |
| gcccagagtc ttggcgagtt ttacaacctg ggttcaagtc aaattctgag cctgggggtc | 1920 |
| ctcatctgca aagcatggag agtggcatct actttgcatc ctgtcataag gacaaaagac | 1980 |
| agtgcactca gagctgctga ggacaatgtt ttgctgaagc cagctttcag cattcagtaa | 2040 |
| ctgggagctg ataatgtgaa gtcgcaaccg agatctccat gattgtgtgt cgtaaaataa | 2100 |
| aatggtaaaa gatca                                                  | 2115 |
| <210> 8                                                           |      |
| <211> 2115                                                        |      |
| <212> DNA                                                         |      |
| <213> Macaca fascicularis                                         |      |
| <400> 8                                                           |      |
| tgatctttta ccattttatt ttacgacaca caatcatgga gatctcggtt gcgacttcac | 60   |
|                                                                   |      |
| attatcagct cccagttact gaatgctgaa agctggettc agcaaaacat tgtcctcagc | 120  |
| agctctgagt gcactgtctt ttgtccttat gacaggatgc aaagtagatg ccactctcca | 180  |
| tgctttgcag atgaggaccc ccaggctcag aatttgactt gaaccaggt tgtaaaactc  | 240  |
| gccaagactc tgggctgctc ctcatgctgg cgcctgcac cagagcgttc catcactgct  | 300  |
| ctgtgttttc tctaaaatcc agtccatgta ctcagcgact ttggtgtaga caccaggttg | 360  |
| ctccctgcgg gcacagcctt cgccccagct ggtgatgccc accaaacgcc acattccatt | 420  |
| gtgtttgcaa gctaaggagc cccctgaatc tcccttaca gcatcttttc ccccttcttt  | 480  |
|                                                                   |      |
| atagccagca cagaccatcc gttgggttat ttataatct tgatatcttt tctggcatc   | 540  |
| ttcatttggt accaaaggaa tatttacctt ttgtagaata tcttgattt cacctttttc  | 600  |
| cttcgagaag ccccatccag ttaccaaca gttggtataa atttgtttg tgtcaccttt   | 660  |
| ggaaggtagg catattggtt ttggaattc agtgaattc aaaggagcct ggagttttat   | 720  |
| taaggcgata tcatgattcc ctctgagat tctatagttt tggtagataa tgatctcttt  | 780  |
| tatttgtgag aaagggtgtt cttttgtaat gtctgacaga tttaaatgc cactataaat  | 840  |
| gcgccaaca tccggttaagg gaagcccatc aaagcagtgg gcagcagtga ggaccactg  | 900  |
|                                                                   |      |
| gtgtcctatg agtgaccctc cacacaggig cctctgagcc atcagcttca cctgcaggct | 960  |
| cacttgccag ggccactctc cccaagaaga gtttgttctt ccaacaatgc gtgagcttgt | 1020 |
| ttttgtgtg cagacagagc tgtccccagt gttacacaat ctcaaagagt aaccagagct  | 1080 |
| cccttgtgtc ccatatgtaa tctagttagg agaaccatcc gaagataatc ttaagaaaca | 1140 |

cttacacttc tctccttac agtcttctgg gagtaaagaa taagtgaaaa actgacagcg 1200  
 aatcatcttt gtacaagtct cttggcaaac attcactcct ttaacgaaag tcacattcaa 1260  
 ttcttctcct ccaaagtcaa ctccccggta aattttagaa tggcagggtt caggtaaagt 1320  
  
 tcttttgtag gttaaaaggc tgtatccaga tgtggtgttt tcttgaggag tagaggaact 1380  
 tgggtgtgcca ctttcagatg ttttaagaaa acaaacatit ctttgtagct cgatcttcca 1440  
 tgcattcgta tagaacgtaa agaagaggca gctgggatga taggtgcaga tggttcgaca 1500  
 cacaaaagca tctggggcga gaactctggc aacatccaca tccgagaagg caagatgctg 1560  
 gaagatgttc atgtgacaac caatttctga aagggcacaa ggcttcagtg agaatccaga 1620  
 ttccacgtta ttcagcacct ttatagtgtt aggcgttcct ccgggactgt gctttaagag 1680  
 gcaagtgttc cgttactctg cattgtgaaa tgtttgtgtg gcatatgaaa aaaattggca 1740  
  
 gcgaatgtta ttggtgcacc ttttttggca ttcttcaaca ctgctaacct tagatacatt 1800  
 aaaattgact cctctcatat caattccttt ataaatgtct cgggtggcaag cacttatitg 1860  
 atgaccacac tgccttaagg aatgtccaga aattgcacct gctcgacgta cttttggcaa 1920  
 gggttctgta acactatctt tcaagaagca gccaaacctc cacttttaag atgatgatec 1980  
 tcacatacaa tctgggtttt ctctacaagt ttaacatgta ggatcagaga atgactatcc 2040  
 aatttctagt tcacaaactc acgtggagaa gatgagaaaa gatttatgaa tatggaaatg 2100  
 ggaagaacaa agaaa 2115  
  
 <210> 9  
 <211> 2060  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9  
  
 ctattgatct ggactcctgg ataggcagct ggaccaacgg acggatgcca tgagggtctt 60  
 gctgctcctg gggttcctgc tggtagcttt ggagtcaaca ctttcgattc caccttggga 120  
 agccccaag gagcataagt acaaagctga agagcacaca gtcgttctca ctgtcaccgg 180  
 ggagccctgc cacttccct tccagtacca ccggcagctg taccacaaat gtaccacaa 240  
 gggccggcca ggcctcagc cctggtgtgc taccaccccc aactttgatc aggaccagcg 300  
 atggggatac tgtttggagc ccaagaaagt gaaagaccac tgcagcaaac acagccctg 360  
  
 ccagaaagga gggacctgtg tgaacatgcc aagcgcccc cactgtctct gtccacaaca 420  
 cctcactgga aaccactgcc agaaagagaa gtgctttgag cctcagcttc tccggttttt 480  
 ccacaagaat gagatatggt atagaactga gcaagcagct gtggccagat gccagtgcaa 540

gggctctgat gccactgcc agcggctggc cagccaggcc tgccgcacca acccgtgcct 600  
 ccatgggggt cgctgcctag aggtggaggg ccaccgctg tgccactgcc cgggtgggcta 660  
 caccggagcc ttctgcgacg tggacaccaa ggcaagctgc tatgatggcc gcgggctcag 720  
 ctaccgcggc ctggccagga ccacgctctc ggggtgcgccc tgtcagccgt gggcctcgga 780  
  
 ggccacctac cggaacgtga ctgccgagca agcgcggaac tggggactgg gcggccacgc 840  
 ctctgccgg aaccgggaca acgacatccg cccgtggtgc ttctgtctga accgcgaccg 900  
 gctgagctgg gactactgcg acctggcaca gtcccagacc ccaaccagg cggcgcctcc 960  
 gacccgggtg tcccctagcg ttcatgtccc actcatgccc gcgcagccgg caccgccgaa 1020  
 gcctcagccc acgaccgga cccgcctca gtcccagacc ccgggagcct tgccggcgaa 1080  
 gcgggagcag ccgccttccc tgaccaggaa cgccccactg agctgcgggc agcggctccg 1140  
 caagagtctg tcttcgatga cccgcgtcgt tggcgggctg gtggcgctac gcggggcgca 1200  
  
 ccctacatc gccgcgtgt actggggcca cagtttctgc gccggcagcc tcctgcctcc 1260  
 ctgtgggtg ctgacggccg ctactgcct gcaggaccgg cccgcaccg aggatctgac 1320  
 ggtggtgctc ggccaggaac gccgtaacca cagctgtgag ccgtgccaga cgttgccgt 1380  
 gcgtcctac cgcttcacg aggccttctc gccgtcagc taccagcag acctggctct 1440  
 gttgcgctt caggaggatg cggacggcag ctgcgcctc ctgtgcctt acgttcagcc 1500  
 ggtgtgcctg ccaagcggcg ccgcgcgacc ctccgagacc acgtctgcc aggtggccgg 1560  
 ctggggccac cagttcgagg gggcggagga atatgccagc ttcttcagc aggcgcaggt 1620  
  
 accgttctc tccttgagc gctgtcagc cccggacgtg caggatcct ccatctccc 1680  
 cggcatgctc tgcgcagggt tcctcgaggg cggcaccgat gcgtgccagg gtgattccgg 1740  
 aggcccgctg gtgtgtgagg accaagctgc agagcgccgg ctaccctgc aaggcatcat 1800  
 cagctgggga tgggctgtg gtgaccgaa caagccaggc gtctacacg atgtgccta 1860  
 ctactggcc tggatccggg agcacaccg ttctgattg ctcagggact catcttccc 1920  
 tccttggtga ttccgcagt agagagtggc tggggcatgg aaggcaagat tgtgtccat 1980  
 tccccagtg cgccagctc cgcgccagga tggcgagga actcaataaa gtgctttgaa 2040  
  
 aatgctgaga aaaaaaaaaa 2060  
 <210> 10  
 <211> 2060  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 10



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tttttttttt tctcagcatt ttcaaagcac ttatttgagt tcctgcgcca tcctggcgcg  | 60   |
| gagctggccg cactggggga atgggacaca atcttgctt ccatgcccc gccactctct    | 120  |
| cactgcggaa tcaccaagga gggaaagatg agtccctgag caatcaggaa acggtgtgct  | 180  |
| cccggatcca ggccaggtag taggccacat cgggtgtagac gcctggcttg ttgcggtcac | 240  |
| cacagcccga tccccagctg atgatgcctt gcagggtgag ccggcgctct gcagcttggt  | 300  |
|                                                                    |      |
| cctcacacac cagcgggcct ccggaatcac cctggcacgc atcggtgccg ccctcgagga  | 360  |
| accctgcgca gagcatgccg gggaggatgg aggatccgtg cacgtccggg gctgagcagc  | 420  |
| gctccaggga gaggaacggt acctgcgcct cctgcaggaa gctggcatat tcctccgcc   | 480  |
| cctcgaactg gtggccccag ccggccacct ggcagagcgt ggtctcggag ggtcgcgcgg  | 540  |
| cgccgcttgg caggcacacc ggctgaacgt aaggcgacag gagcgcgcag ctgccgtccg  | 600  |
| catcctctg aaggcgcaac agagccaggt cgtgctggta gctgacgggc gagaaggcct   | 660  |
| cgtgcaagcg gtaggagcgc acggccaacg tctggcacgg ctcacagctg tggttacggc  | 720  |
|                                                                    |      |
| gttcttgccc gagcaccacc gtcagatcct cgggtgcggg ccggtcctgc aggcagttag  | 780  |
| cgccgctcag caccagcag ggggcgatga ggctgccggc gcagaaactg tggccccagt   | 840  |
| acagcggcg gatgtagggg tgcgccccgc gtagcgccac cagcccgcca acgacgcggg   | 900  |
| tcatcgaaga cagactcttg cggagccgct gcccgcagct cagtgggccc ttcctggtea  | 960  |
| gggaaggcgg ctgctcccgc ttgcggcgca aggctcccgg ggtctgggac tgaggcgggg  | 1020 |
| tccgggtcgt gggttaggac ttgcggcggt cgggtgcgc gggcatgagt gggacatgaa   | 1080 |
| gcctagggga caccggggtc ggagcgccg cctgggttgg ggtctggcac tgtgccaggt   | 1140 |
|                                                                    |      |
| cgcagtactc ccagctcagc cggctgcggt tcagcacgaa gcaccacggg cggatgtcgt  | 1200 |
| tgtccgggtt ccggcagaag gcgtggccgc ccagtcccca gttccgcgct tgcctggcag  | 1260 |
| tcacgttccg gtaggtggcc tccgaggccc acggtgaca gggcgaccc gagagcgtgg    | 1320 |
| tcctggccag gccgcggtag ctgagccccg gccatcata gcagcttgcc ttggtgtcca   | 1380 |
| cgtcgcagaa ggctccggtg tagccaccg ggcagtggca caggcgggtg ccctccacct   | 1440 |
| ctaggcagcg acccccatgg aggcacgggt ttgtgcggca ggcttggtg gccagccgt    | 1500 |
| ggcagtgggc atcaggaccc ttgactggc atctggccac agctgcttgc tcagttctat   | 1560 |
|                                                                    |      |
| accatatctc attcttggg aaaaaccgga gaagctgagg ctcaaagcac ttctctttct   | 1620 |
| ggcagtggtt tccagtgagg tgttgggac agagacagtg ggggccgctt ggcatgttca   | 1680 |
| cacaggtccc tcctttctgg caggggctgt gtttctgca gtggtcttct actttcttgg   | 1740 |
| gtccaaaca gtatcccat cgctgggtct gatcaaagt gggggtggta gcacaccagg     | 1800 |
| gctgagggcc tggccggccc ttgtgggtac atttgggtg cagctgccgg tggactgga    | 1860 |

aggggaagtg gcagggctcc ccggtgacag tgagaacgac tgtgtgctct tcagctttgt 1920  
 acttatgtctc cttaggggct tccaaggtg gaatcgaaag tgttgactcc aagctcacca 1980  
  
 gcaggaaccc caggagcagc agagccctca tggcatccgt ccgttggctc agctgcctat 2040  
 ccaggagtcc agatcaatag 2060  
 <210> 11  
 <211> 2198  
 <212> DNA  
 <213> *Macaca fascicularis*  
 <400> 11  
 ttcttgactc aagtccagag ctccctacc ttgcttctaa ggtgaccaag gaagtcagtc 60  
 cacttggtct tccataaaca gcctgtgccc caccaggtc aggggggcag cttagcaat 120  
 ccctatttcc aagaccttg gccaacctta ttgatctgga ctctgggca gacagtggga 180  
 ccaacggaca gacgcatga gggctctgct gctcatgggg ttctgctgg tgagcctgga 240  
  
 gtcaacactt tcgattccac cttagaaagc gcccaaggag cataagtaca aagctgaaga 300  
 gcacacagtc gtctcactg tcaccgggga gcctgccac tcccccttc agtaccaccg 360  
 gcggctgtac cacaatgta cccacaaggc cgggccaggc cctcagacct ggtgtgctac 420  
 caccctaac ttgatgagg accagcgtg gggatactgt gtggagcca agaaagtga 480  
 agaccactgc agtaaacaca gcccctgcca gaaagggggg acctgtgtga acacgtgag 540  
 tggcacccac tgtctctgtc cacaacacct cactgggaac cactgccaga gagagaagtg 600  
 ctttgagcct cagcttctcc gggttttcca cgagaatgag atatggtata gatctgagca 660  
  
 agcagctgtg gccagatgcc agtgcaaggg tcctgatgcc cactgccagc ggctggccag 720  
 ccaggcctgc cgcaccaacc cgtgcctcca tgggggtcgc tgcttagagg tggagggcca 780  
 ccgcctgtgc cactgccccg tgggtacac cggacccttc tgcgacttgg acaccaaggc 840  
 gagctgctat gatggccgag ggctcagta ccgcggcctg gccaggacca cgctctcggg 900  
 tgcgccctgt cagccgtgga cctcggaggc cacctactgg aacgtgacgg ccgagcaagc 960  
 gcggaactgg ggactgggag gccacgcctt ctgccgaac ccgacaacg acatccgcc 1020  
 gtggtgcttc gtgtgatcg gcgacaggct aagctgggag tactgagacg tggcacagtg 1080  
  
 ccaggcccca acccaggcgg cgcctccgac gccggtgtcc cctgggcttc atgtccact 1140  
 catgccccg cagccggcac cgccgaagct tcagcccag acccggaacc cgcctcagtc 1200  
 ccagacccc ggagccttgc cagtgaagcg ggagcagccg cctcgctga cccggaacgg 1260  
 ctcatgagc tgcgggcagc ggctccgcaa gactctgtct tcgatgacc gcgtcgttgg 1320

cgggctgggtg gcgctacgcg gggcgacccc ctacatcgcc gcgctgtact ggggccacag 1380  
 tttctgcgcc ggcagcctca tgcacctctg ctgggtgctg acggccgctc actgcctgca 1440  
 ggaccggccg gcacccgagg atctgacggt agtactcggc caggaacgcc ataaccacag 1500  
  
 ctgtgaacag tgccagactc tggccgtgcg ctctaccgc ttgcacgagg ctttctcgcc 1560  
 cgacagctac cagcagacc tggctctgtt gcgccttcag gaggatgcgg acggcagctg 1620  
 cgcgctcctg tgccttacg ttcagccggt gtgcctgcca agcggcgccg cgcgaccctc 1680  
 cgagcccgcg ctctgccagg tggctggctg gggccaccag ttcgaggggg cggaggaata 1740  
 ttccagcttc ctgcaggagg cgcaggtacc ctctctctcc ctggagagct gctcagcacc 1800  
 ggagggtgac ggagcctcca tcctccccgg catgctctgc gcagggttcc tcgagggcgg 1860  
 caccgatgca tgccagggtg attccggagg cccgctgggtg tgtgaggacc aagccgcaga 1920  
  
 gcgccggctc accctgcaag gcatcatcag ctggggatcg ggctgtgggtg accgcaacaa 1980  
 gccaggcgctc tacaccgatg tggcctacta cctggcctgg atccgggagc acaccgcttc 2040  
 ctgattgctc agggactcat ctttccctcc tcggtgattc cgcagtggga gactggctgg 2100  
 ggcatggaag gcaaaattgt gtccattcc ccaatgcgg ccagctccgc gccaggatgg 2160  
 cgcaggaact caataaagtg ctttgaaaat gctgagaa 2198  
  
 <210> 12  
 <211> 2198  
 <212> DNA  
 <213> Macaca fascicularis  
 <400> 12  
  
 ttctcagcat ttcaaagca ctttattgag ttctgcgcc atctggcgc ggagctggcc 60  
  
 gcattggggg aatgggacac aattttgctt tccatgcccc agccagtctc cactgcgga 120  
 atcaccgagg agggaaagat gagtccctga gcaatcagga agcgggtgtc tcccggatcc 180  
 aggccaggta gtaggcaca tcggtgtaga cgcttgctt gttgcggtca ccacagccg 240  
 atccccagct gatgatgcct tgcagggtga gccggcgctc tgcggcttgg tcttcacaca 300  
 ccagcgggcc tccggaatca ccctggcatg catcggtgcc gccctcgagg aacctgcgc 360  
 agagcatgcc ggggaggatg gaggtccgt gcacctcgg tgcagagcag ctctccagg 420  
 agaggaaggg tacttgcgcc tctgcagga agctggaata ttctccgc cctcgaact 480  
  
 ggtggcccca gccagccacc tggcagagcg cgggctcgga gggtcgcgcg gcgccgttg 540  
 gcaggcacac cggtgaacg taaggcgaca ggagcgcgca gctgccgtcc gcatctctc 600  
 gaaggcgcaa cagagccagg tcgtgctggt agctgtcggg cgagaaggcc tcgtgcaagc 660

ggtaggagcg cacggccaga gtctggcact gttcacagct gtggttatgg cgttcctggc 720  
cgagtactac cgtcagatcc tcgggtgccg gccggtcctg caggcagtga gcggccgtca 780  
gcaccacaga gggggcgatg aggcctgccg gcagaaaact gtggccccag tacagcgcg  
cgatgtaggg gtgcgccccg cgtagcgcca ccagcccgcc aacgacgagg gtcacgaag 900

acagactctt gcggagccgc tccccgagc tctactagcc gttccgggtc aggcgaggcg 960  
gtgtctcccc ctctactggc aaggtccccg gggctctggga ctgaggcggg gtccgggtcg 1020  
tgggctgaag ctctggcggc gccggtctgc ggggcatgag tgggacatga agcccagggg 1080  
acaccggcgt cggaggcgcc gcctgggttg gggcctggca ctgtgccacg tcgcagtact 1140  
cccagcttag cctgtcgccg atcagcacga agcaccacgg gcggatgtcg ttgtccgggt 1200  
tccggcagaa ggcgtggccg cccagtcccc agttccgcgc ttgtcggcc gtcacgttcc 1260  
agtaggtggc ctccgaggtc caggctgac agggcgccacc cgagagcgtg gtcctggcca 1320

ggccgcggta gctgagcccc cggccatcat agcagctcgc cttggtgtcc aagtcgcaga 1380  
agggtccggt gtagccacg gggcagtggc acaggcgggt gccctccacc tctaggcagc 1440  
gaccccatg gaggcacggg ttggtgcggc aggcctggct ggccagccgc tggcagtggg 1500  
catcaggacc ctctactgg catctggcca cagctgcttg ctgagatcta taccatatct 1560  
cattctcgtg gaaaaaccgg agaagctgag gctcaaagca cttctctctc tggcagtgg 1620  
tcccagttag gtgttgtgga cagagacagt gggtgccact cagcgtgttc acacaggtec 1680  
cccccttctg gcaggggctg tgtttactgc agtggctctt cactttcttg ggctccacac 1740

agtatcccca gccttggtc tcatcaaagt taggggtggg agcacaccag gtctgagggc 1800  
ctggccggcc ctgttggtga catttgtgtt acagccgccg gtggtactgg aagggaagt 1860  
ggcagggtc cccggtgaca gtgagaacga ctgtgtgctc ttcagctttg tacttatgct 1920  
ccttgggcgc tttccaaggt ggaatcgaaa gtgttgactc caggctcacc agcaggaacc 1980  
ccatgagcag cagagccctc atggcgtctg tccgttggc caactgtctg cccaggagtc 2040  
cagatcaata ggggttgcca aaggctcttg aaataggat tggtaagct gccccctga 2100  
gcctgtggg gcacaggctg tttatggaaa gccaagtga ctgacttcct tggtcacctt 2160

agaagcaagg tagggaagct ctggacttga gtcaggaa 2198

<210> 13

<211> 1971

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 13

actcctgggc aggacagcggg gccatcggca gacgcatga cggtctgtt gttcctgggg 60  
tctctgctga tgagtctgga tctgacactt tcggtccac catggaaaga ctccaagaaa 120  
tttaaggacg cacctgatgg gccacagtg gttctcactg tggatgggag gctctgccat 180  
tttccctttc agtaccaccg tcagctacac cacaaatgca tccacaaaag gcggccaggc 240  
tccgccccct ggtgtgctac caccaccaac ttgatgaag atcagcaatg gggatactgc 300

ttggagccca agaaagtga agaccattgc agcaaacaca acccgtgcca caaaggaggg 360  
acatgtatca acaccccaa tgggccacac tgtctctgcc ctgaacacct cactgggaaa 420  
cattgccaga aagagaaatg ctttgagcct cagcttctca agttcttcca cgagaatgag 480  
ctatggttta gaacggggcc aggaggtgtg gccaggtgcg agtgcaaagg ttctgaggct 540  
cactgcaagc cggatggccag ccaggcctgc agcatcaatc cgtgccttaa tgggggcagc 600  
tgctcctcg tggaggacca cccactgtgc cgttgcccta caggctacac tggatatatt 660  
tgcgacttgg acctttgggc gacctgctat gaaggcaggg ggctcagcta ccggggccag 720

gctggaacta cgcaatcggg tgcgcatgt cagcgggtga ccgtggaggc cacctaccgg 780  
aacaatgactg agaagcaagc gctaagctgg ggcctgggccc accacgcatt ttgccggaac 840  
ccagataatg acacacgtcc atggtgcttc gtctggagtg gcgacaggct gagctgggac 900  
tattgcgccc tggagcagtg ccagacgcca acgtttgcac ctctagtgtt cctgagagt 960  
caggaggagt ccccgctcca ggcaccatct ctgtcccatg caccaaatga ctcgaccgat 1020  
catcagactt ctctgtccaa gaccaacacg atgggctgcg gacagagggt ccgcaaggga 1080  
ctgtcctcgt tcatgcgct ggtgggcgga ctagtggctc tgcctgggtc gcaccctac 1140

atcgctgcac tgiactgggg taacaacttc tgcgcgggca gtctcatcgc cccctgttgg 1200  
gtgctgaccg cggtcactg cctgcagaat cgccacgcgc ccgaggaact gacagtggta 1260  
cttggtaag atcgccaaa ccagagctgc gattgggtgc agactctggc tgtgcgtcc 1320  
taccgccttc acgagggtt ctctccatc acctaccagc acgacttggc tctgctgcgc 1380  
ctgcaggaaa gcaaaacaa cagttgcgcg atcctgtcac ctacgttca gcctgtgtgt 1440  
ctaccagcg gcgcggcccc acctctgag acagtgtctt gcgaggtggc cggctggggt 1500  
caccagtctg agggggctga agaatactc accttctgc aggaggcaca ggttcccttt 1560

atgccttgg atcgctgtc caactctaac gtgcacggag acgccattct ccttgggatg 1620  
ctttgcgtg gcttcttga gggaggcacc gatgcctgcc aggttgactc cgggggccct 1680  
ctggtgtgtg aggaaggaac tgcagaacat cagctcacc tgcgcggagt catcagctgg 1740  
ggctccggct gtggtgaccg caacaagccc ggagtctaca cagacgtggc caactacctg 1800  
gcttggatcc agaagcatat tgcttcataa ctaaccagge ttatccttc cctccttgtg 1860

tgctccttgg gatgggacga tgaatgtggc atgctgggtc acagtgaagc tagtgccccc 1920  
acactggggg cacagaaact caataaagtg ctttgaaaac gttcctcaga a 1971

<210> 14

<211> 1971

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 14

ttctgaggaa cgttttcaaa gcactttatt gagtttctgt gccccagtg tcggggcact 60  
agcttcactg tgacccagca tgccacattc atcgtcccat cccaaggagc acacaaggag 120  
ggaaggataa agcctgggta gttatgaagc aatatgcttc tggatccaag ccaggtagtt 180  
ggccacgtct gtgtagactc cgggcttggt gcggtcacca cagccggagc cccagctgat 240  
gactccgcgc agggtagact gatgttctgc agttccttcc tcacacacca gagggccccc 300  
ggagtcaccc tggcaggcat cgggtgcctcc ctccaagaag ccagcgcaaa gcatcccagg 360

gagaatggcg tctccgtgca cgtttagagt ggagcagcga tccagggcga taaagggaac 420  
ctgtgcctcc tgcaggaagg tggagtattc ttcagccccc tcgaactggt gacccagcc 480  
ggccacctcg cagagcactg tctcagaggg tggggccgcg ccgctgggta gacacacagg 540  
ctgaacgtga ggtgacagga tcgcgcaact gttggttttg ctttctgca ggccgagcag 600  
agccaagtgc tgctggtagg tgatggagga gaagccctcg tgaaggcggt aggagcgac 660  
agccagagtc tggcaccact cgcagctctg gttgtggcga tcttgaccaa gtaccactgt 720  
cagttcctcg ggcgctggcc gattctgcag gcagttagcc gcggtcagca cccaacaggg 780

ggcgatgaga ctgcccgcgc agaagtgtgt accccagtac agtcagcga ttaggggtg 840  
cgaccaggc agagccacta gtccgcccac cagcgcatg aacgaggaca gtcccttgcg 900  
gaacctctgt ccgagcccca tcgtgttggg cttggacaga gaagtctgat gatcggtcga 960  
gtcatttggg gcatgggaca gagatgggtc ctgggacggg gactcctcct gactctcagg 1020  
gacaactaga ggtgcaaacg ttggcgtctg gcactgctcc aggcgcgaat agtcccagct 1080  
cagcctgtcg cactccaga cgaagcacca tggacgtgtg tcattatctg ggttccggca 1140  
aatgcgtgg tggcccaggc cccagcttag cgcttgcttc tcagtcagt tccggtaggt 1200

ggcctccacg gtccaccgct gacatggcgc acccgattgc gtagttccag cctggccccg 1260  
gtagctgagc cccctgcctt catagcaggt cgcctaaagg tccaagtcgc aaaaatatcc 1320  
agtgtagcct gtagggcaac ggcacagtgg gtggtcctcc acgaggaggc agctgcccc 1380  
attaaggcac ggattgatgc tgcaggcctg gctggccacc ggcttgagc gacccctcaga 1440



acctttgcac tcgcacctgg ccacacctcc tggccccgtt ctaaaccata gtcattctc 1500  
 gtggaagaac ttgagaagct gaggtcaaaa gcattttctt ttctggcaat gtttcccagt 1560  
 gaggtgttca gggcagagac agtgtggccc attgggggtg ttgatacatg tccctccttt 1620

gtggcacggg ttgtgtttgc tgcaatggtc tttcactttc ttgggctcca agcagtatcc 1680  
 ccattgctga tcttcatcaa agttgggggt ggtagcacac caggggcggg agcctggccg 1740  
 ccttttgtgg atgcatttgt ggtgtagctg acggtggtac tgaaaggga aatggcagag 1800  
 cctcccatcc acagtgagaa ccactgtggg cccatcaggt gcgtccttaa atttcttga 1860  
 gtctttccat ggtggagccg aaagtgtcag atccagactc atcagcagag accccaggaa 1920  
 caacagagcc gtcattggcg ctgccgatgg ccccgctgcc tgcccaggag t 1971

<210> 15  
 <211> 2128  
 <212> DNA  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 15

caggaaccca tctcggtact ctgcttcac cagccttgcc ctgctcacga gggttcgacg 60  
 gcgctgttct tctgggcttt ctgtgaagtc tgtgtcctc agggccagga gggagcttaa 120  
 ccaatctcca cctctgaggt ttctgagacc ttgcccaca tctattgatc cttactctgg 180  
 ggcaggcagc tgggccattg gcggacgcca tgacggctct gttgttctg gggctctctgc 240  
 tgatgagtct ggacttgaca ctttcggcgc caccgtggaa gtccaaggag ttcaaggacg 300  
 gagctggcga tccctctgtg gttctcactg tggacgggaa gctctgccac ttccctttc 360  
 agtaccaccg tcgcctgtac cacaatgca tccacaaagg acagccaggc tccaggccct 420

ggtgtgctac ccccccaac tttagcagg accagcaatg gggatactgc ttggagccca 480  
 agaaagtga agaccattgc agcaaacaca gcccttgcca caaaggaggg acgtgtgtca 540  
 acaccccaa cgccccgcac tgtctctgcc ctgaacacct caccgggaaa cattgccaga 600  
 gagagaaatg ctttgagtct cagctcctca agttcttcca tgagaatgag atatggttta 660  
 gaactgggcc aggaggtgtg gccaggtgcc agtgcaaagg tcctcaggct gtttgcaagc 720  
 tgctgaccag tcaggtttgc agggtaaatc cgtgccttaa tggaggcacc tgctcctcg 780  
 tggaggacca ccgactgtgc cactgccctg caggctatgc cggacctttt tgcgacttag 840

accttaaggc gacttgctac gaagacaggg gtctcagcta ccggggccag gctaaaacta 900  
 ctctgtcggg tgcacatgt cagcgggtggg cctcggaggc cactaccgg aacatgactg 960  
 agacgcaagc tctaagctgg ggcctgggcc accacgcatt ctgccgaac ccagataatg 1020

acacacgtcc atgggtgttac gtctggagtg gcgacaggct gagctgggac tactgcgacc 1080  
 tggaacagtg ccagatgccac acgctcacat ctccggtttc ccctgagagt cagcacatgc 1140  
 tgaagccccg gcctcccata ttgcagatgc ctgagttccc gtctctgtcc gatgcactag 1200  
 acaactcgac ccgtaatcag aatgttgtgt ccaggaccag tacggtggtc tgcggacaga 1260

ggttttcgaa gcgactgtcc tcgctcaggc gcgtgggtggg cggactagtg gctctgcctg 1320  
 gatcgcatcc ctacatcgct gcactgtact ggggagacag cttctgcgca ggcagtctca 1380  
 tcgacccttg ctgggtgttg accgctgtct actgcttgca gaaacggcca gcgcccagg 1440  
 aactgacagt ggtacttggt caagatcgcc ataaccagag ctgagagagg tgccagactc 1500  
 tggctgtgca ctctaccgc cttcacgagg gcttctcttc caaacctac cagcatgatt 1560  
 tggctctgct gcgctgcgg gggaggaaaa acagctgcgc gatctgtcg cctcatgtcc 1620  
 agccggtgtg tctgccacgc agcgcgcccc caccctctga gacagtgtct tgcgaggtgg 1680

ccggctgggg tcatcagttc gagggggctg aagaatacgc cacctttctg caggaggcac 1740  
 aggtaccctt catctccctg gatcgtgct ccagctctaa cgtgcacgga gacgccatcc 1800  
 tgcctgggat gctttgtgtt ggcttcttgg agggaggcgc cgatgcctgt cagggtgact 1860  
 ccgggggttc tctggtatgt gatgaaggag ttacagagcg tcagctcacc ctgcgaggag 1920  
 tcatcagctg gggctccggc tgtgtgacc ggaacaagcc cggggtctac actgacgtgg 1980  
 ccaattacct ggattggatc caggagcata ctgctttcta agtaaccagg gtcggctcctt 2040  
 gcgaagctag tggctgggcc ccaggagcac agaaactcaa taaagtgttt tgaatacgtt 2100

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2128

<210> 16

<211> 2128

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 16

ttttttttt ttttttttt ttttttttaa cgttttcaaa gcactttatt gagtttctgt 60  
 gtccctgggg ccagccact agcttcgcaa ggaccgacc tggttactta gaaagcagta 120  
 tgctcctgga tccaatccag gtaattggcc acgtcagtgt agaccccggt cttgttccgg 180  
 tcaccacagc cggagcccca gctgatgact cctcgcaggg tgagctgacg ctctgtaact 240  
 ccttcacac ataccagagg acccccgag tcaccctgac aggcacggc gcctccctcc 300

aagaagccag cacaagcat cccaggcagg atggcgtctc cgtgcacgtt agagctggag 360  
 cagcgatcca gggagatgaa gggtagctgt gcctcctgca gaaaggtggc gtattcttca 420

gccccctcga actgatgacc ccagccggcc acctcgaga gcaactgtctc agagggtggg 480  
gccgcgtgc tgggcagaca caccggctgg acatgaggcg acaagatcgc gcagctgttt 540  
ttctcccc gcaggcgag cagagccaaa tcatgttgtt aggttttgga agagaagccc 600  
tcgtgaaggc ggtaggagtg cacagccaga gtctggcacc tctcgagct ctggttatgg 660  
cgatcttgac caagtaccac tgtcagttcc tcgggcgtg gccgtttctg caagcagtga 720  
  
gcagcggta gcaaccagca ggggtcgatg agactgcctg cgcagaagct gtcgccccag 780  
tacagtgcag cgatgtaggg atgcgatcca ggcagagcca ctatccgcc caccacgcgc 840  
ctgagcgagg acagtgcctt gcgaaacctc tgtccgcaga ccaccgtact ggtcctggac 900  
acaacattct gattacgggt cgagttgtct agtgcacgg acagagacgg gaactgaggc 960  
atctgcaata tgggaggccg gggcttcagc atgtcgtgac tctcaggga aaccggagat 1020  
gtgagcgttg gcatctggca ctgttcagg tcgcagtagt cccagctcag cctgtcgcca 1080  
ctccagacgt agcaccatgg acgtgtgtca ttatctgggt tccggcagaa tgcgtggtgg 1140  
  
cccaggcccc agcttagagc ttgcgtctca gtcatgttcc ggtaggtggc ctccagggcc 1200  
caccgtgac atggtgcacc cgacagagta gttttagcct ggccccgga gctgagacct 1260  
ctgtcttctg agcaagtgc ctttaaggctt aagtgcgaaa aaggtccggc atagcctgca 1320  
gggcagtggc acagtgggtg gtctccacg aggaggcagg tgcctccatt aaggcacgga 1380  
ttgacctgc aaacctgact ggtcagcagc ttgcaaacag cctgaggacc ttgcaactgg 1440  
cacctggcca cactcctgg cccagttcta aaccatatct cattctcatg gaagaacttg 1500  
aggagctgag actcaaagca tttctctctc tggcaatgtt tcccgtgag gtgttcaggg 1560  
  
cagagacagt gcgggccgtt ggggtgttg acacacgtcc ctcttttg gcaagggtctg 1620  
tgtttgctgc aatggtcttt cactttcttg ggtccaagc agtatccca ttgctgttcc 1680  
tcgtcaaagt tgggggttgt agcacaccag ggcctggagc ctggtgttcc ttgtggatg 1740  
catttgttgt acaggcgacg gtggtactga aagggaagt ggcagagctt cccgtccaca 1800  
gtgagaacca cagagggtac gccagctccg tccttgaact ccttggaatt ccacgtggc 1860  
gccgaaagtg tcaagtccag actcatcagc agagaccca ggaacaacag agccgtcatg 1920  
gcgtccgcca atggcccagc tgcctgcccc agagtaagga tcaatagatg tgggcaaagg 1980  
  
tctcagaaac ctgagagtg gagattggtt aagctccctc ctgggcctga ggagcacaga 2040  
cttcacagaa agcccagaag aacagcgccg tcgaacctc gtgagcaggg caaggctggt 2100  
ggaagcagag taccgatg ggttcctg 2128

<210> 17

<211> 2035

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

```

agtgttgcaa tgttctagct gtaaataatgt ttggataacc cagcagagcc atttaacctt      60
tgggaacaag gcaactagcg tctggcagca ggaatccaac cagtgccctg agttctgagg      120
cagagaggag gacagaagaa acaagaggct ggagattgtc aaattcagta tcccagttgg      180

ctcttgattc ttggtgaaac catccctcag ctcttagagg gagattgtta gatcatgaaa      240
ctaattacca tcttttctct ctgctccagg ctgctactaa gtttaacca ggaatcacag      300
tccgaggaaa ttgactgcaa tgacaaggat ttatttaaag ctgtggatgc tgctctgaag      360
aaataataca gtcaaaacca aagtaacaac cagtttgtat tgtaccgat aactgaagcc      420
actaagacgg ttggctctga caggttttat tccttcaagt acgaaatcaa ggagggggat      480
tgtcctgttc aaagtggcaa aacctggcag gactgtgagt acaaggatgc tgcaaaagca      540
gccactggag aatgcacggc aaccgtgggg aagaggagca gtacgaaatt ctccgtggct      600

accagacct gccagattac tccagccgag ggccctgtgg tgacagccca gtacgactgc      660
ctcggctgtg tgcatcctat atcaacgcag agcccagacc tggagcccat tctgagacac      720
ggcattcagt actttaacaa caaacactcaa cattcctccc tcttcatgct taatgaagta      780
aaacggggccc aaagacagga taccggtgaa tgtacagata atgcatacat cgatattcag      840
ctacgaattg cttccttctc acagaactgt gacatttata cagggaagga ttttgtacaa      900
ccacctacca agatttgctg gggctgcccc agagatatac ccaccaacag cccagagctg      960
gaggagacac tgactcacac catcacaaag cttaatgcag agaataacgc aactttctat      1020

ttcaagattg acaatgtgaa aaaagcaaga gtacaggtgg tggctggcaa gaaatatatt      1080
attgacttcg tggccaggga aaccacatgt tccaaggaaa gtaatgaaga gttgaccgaa      1140
agctgtgaga caaaaaaact tggccaaagc ctagattgca acgctgaagt ttatgtggtg      1200
ccctggggaga aaaaaattta ccctactgtc aactgtcaac cactgggaat gatctcactg      1260
atgaaaaggc ctccaggttt ttcacctttc cgatcatcac gaatagggga aataaaagaa      1320
gaaacaacta gtcacctaag gtcctgcgag tacaagggtc gacccccaaa ggcaggggca      1380
gagccagcat ctgagaggga ggtctcttga ccaatgggca gaatcttcac tccaggcaca      1440

tagccccaac cacctctgcc agcaaccttg agaggaagga caagaagaaa gatgggatag      1500
aatttaaata gagaagaatg ccattttatc actctgcctc tgggtgaaat aaagatcagt      1560
cttgatgttc taactctaata tcacagtggg ctcttttcag ccctacccat tctgcagcaa      1620
attccagctg gtcagagagt cagtgtgtg gctctgccat ggaggctcat aaccaacac      1680

```

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| tggaacattc cctagccaag gcagaagtcc ttaggcggga cttccttacc accacgggtg | 1740 |
| ctaaaagaag agttagtagg tcatgcttct accagtaatc taaggactct ctcttctct  | 1800 |
| tcttcctctt tctccagatt tccaagcctt agctaagagt aatttggctt gtttagtatt | 1860 |
|                                                                   |      |
| gttttcttat ggiccagtta attacaaaa atatttttaa aatcatctct gttaatagaa  | 1920 |
| tgtctaccaa cttctcacta tcagaaaata ctcaacctcc aaacaatttg aaattatctt | 1980 |
| tctgatccag gtaaagaagc aaattgaaaa tcaataaagt aaaaagtgac ggaga      | 2035 |
| <210> 18                                                          |      |
| <211> 2035                                                        |      |
| <212> DNA                                                         |      |
| <213> Homo sapiens                                                |      |
| <400> 18                                                          |      |
| tctccgtcac tttttacttt attgattttc aatttgcttc tttacctgga tcagaaagat | 60   |
| aatttcaaat tgittggagg ttgagtattt tctgatagtg agaagttggt agacattcta | 120  |
| ttaacagaga tgatttttaa aatatttttg gtaattaact ggaccataag aaaacaatac | 180  |
|                                                                   |      |
| taaacaagcc aaattactct tagctaaggc ttggaaatct ggagaaagag gaagaagaga | 240  |
| aggagagagt ccttagatta ctggtagaag catgacctac taactcttct tttagcacc  | 300  |
| gtggtggtaa ggaagtcccg cctaaggact tctgccttgg ctagggaatg ttccagtgtt | 360  |
| gggttatgag cctccatggc agagccacag cactgactct ctgaccagct ggaatttgct | 420  |
| gcagaatggg tagggctgaa aggagaccac tgtgaattag agttagaaca tcaagactga | 480  |
| tctttatttc acccagaggc agagtataa aatggcattc ttctctattt aaattctatc  | 540  |
| ccatctttct tcttgtcctt cctctcaagg ttgctggcag aggtggttgg ggctatgtgc | 600  |
|                                                                   |      |
| ctggagtga gattctgccc attggtcaag agacctccct ctcatatgct ggctctgccc  | 660  |
| ctgccttttg ggtctgacct ttgtactcgc aggaccttag gtgactagt gtttcttctt  | 720  |
| ttatttcccc tattcgtgat gatcggaag gtgaaaaacc tggaggcctt ttcattcagt  | 780  |
| agatcattcc cagtggttga cagttgacag tagggtaaatt tttttctcc cagggtacca | 840  |
| cataaacttc agcgttgcaa tctaggcttt ggccaagttt tttggtctca cagctttcgg | 900  |
| tcaactcttc attacttttc ttggaacatg tggtttcctt ggccacgaag tcaataaaat | 960  |
| atttcttgcc agccaccacc tgtactcttg cttttttcac attgtcaatc ttgaaataga | 1020 |
|                                                                   |      |
| aagttgcgtt attctctgca ttaagctttg tgatggtgtg agtcagtgtc tcctccagct | 1080 |
| ctgggctgtt ggtgggtata tctctggggc agcccacgca aatcttggta ggtggttga  | 1140 |
| caaaatcctt ccctggataa atgtcacagt tctgtgagaa ggaagcaatt cgtagctgaa | 1200 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tatcgatgta tgcattatct gtacattcac cggatatcctg tctttgggcc cgttttactt | 1260 |
| cattaagcat gaagagggag gaatgttgag tgttgttggt aaagtactga atgccgtgtc  | 1320 |
| tcagaatggg ctccaggtct gggctctgcg ttgatatagg atgcacacag ccgaggcagt  | 1380 |
| cgtactgggc tgcaccaca gggccctcgg ctggagtaat ctggcaggtc tgggtagcca   | 1440 |
|                                                                    |      |
| cggagaattt cgtactgctc ctcttcccca cggttgccgt gcattctcca gtggctgctt  | 1500 |
| ttgcagcatc cttgtactca cagtcctgcc aggttttgcc actttgaaca ggacaatccc  | 1560 |
| cctccttgat ttcgtacttg aaggaataaa acgtgtcaga gccaaccgtc ttagtggctt  | 1620 |
| cagttatgcg gtacaatata aactggttgt tacttttggt ttgactgtta tatttcttca  | 1680 |
| gagcagcatc cacagcttta aataaatcct tgcattgca gtcaatttcc tcggactgtg   | 1740 |
| attcctgggt taaacttagt agcagcctgg agcagaggaa aaggatggta attagtttca  | 1800 |
| tgatctaaca atctccctct aggagctgag ggatggtttc accaagaatc aagagccaac  | 1860 |
|                                                                    |      |
| tgggatactg aatttgacaa tctccagcct ctgttttct ctgtcctcct ctctgcctca   | 1920 |
| gaactcaggg cactggttgg attcctgctg ccagacgcta gttgccttgt tcccaaaggt  | 1980 |
| taaatggctc tgctgggtta tccaaacata ttacagcta gaacattgca acact        | 2035 |
|                                                                    |      |
| <210> 19                                                           |      |
| <211> 2047                                                         |      |
| <212> DNA                                                          |      |
| <213> Macaca fascicularis                                          |      |
| <400> 19                                                           |      |
| ccccagtgtt gcaatgttct agccgtaaat atgtttggat aaccagcag agccatttaa   | 60   |
| cctttgggaa cagggaact agcgtatggc agcaggaatc caaccagtgc cctgagtgt    | 120  |
| gaggcagaga ggaggacaga aaacgagagg ctggagattg tcaaattcag tatcccagtt  | 180  |
|                                                                    |      |
| ggctcttgat tcttggtgaa accatccctc agtcctaga gggagactgt tagatcatga   | 240  |
| aactaattat catccttttc ttctgctcca ggctgctact aagttaaacc caggaatcac  | 300  |
| agtcagagga aattgactgc aatgataagg atttatttaa agctgtggat gctgctctga  | 360  |
| agaaatataa cagtcaaac caaagtaaca accagtctgt actgtaccgc ataactgaag   | 420  |
| ccactaagat ggttcgctct gacacatttt attccttcaa gtacgaaatc aaggaggggg  | 480  |
| attgtcctgt tcaaagtggc aaaacctggc aggactgtga ctacaaggat gctgcagaag  | 540  |
| cggccactgg agaatgcaca gcaactgtgg ggaagagggc gagtatgaaa ttctctgtgg  | 600  |
|                                                                    |      |
| ctaccagac ctgccagatt actccagccg agggccctgt ggtgacagcc cagtataact   | 660  |
| gccttggctg tgtgcatcct atatcaacgc agagcccaga cctggagccc attctgagac  | 720  |



acggcggttca gtactttaac aacaatactc aacattcctc cctcttcacg cttagtgaag 780

taaaacgggc ccaagacag gataccggtg aatgtacaga taatgcatac gtcgatactc 840

agctacaaat tgcttccctc tcacagaagt gtgacattta tccaggggag gattttgtac 900

aaccaccttc caagatttgc gtgggctgcc ccagagatat acccaccaac agcccagagc 960

tggaggagac actgactcac accatcacia agcttaatgc ggagaataac gcaactttct 1020

atttcaagat tgacaatgtg aaaaaagcaa gactacaggt ggtggctggc aagaaatatt 1080

ttattgactt tgtggccagg gaaaccacat gttccaagga aagtaatgaa gagttgaccg 1140

aaagctgtga gacaaaaaa cttggtcaaa gcctagattg caatgctgaa gtttatgtgg 1200

taccttgga gaagaaaatt taccctactg tcaactgtca accactggga atgatctcat 1260

tgatgaaaag gcctccagg ttttcacctt tccgatcaac acaagtaggg gaaataaaag 1320

aagaaacaac tagtcacctt aggtcctgcg agtacaaggg tcgacccca aaggcagggg 1380

cagagccagc atctgagagg gaggtctctt gaccaatggg cagaatcttc actccaggca 1440

catagcccca gccacctctg ccagcaacct tgagaggaag gacaagaaga aagatgggat 1500

agaatttaaa tagagaagaa tgccatttta tcaactctgc tctgggtgaa ataaagatca 1560

gtcttgatgt tcttactcct gggttaattca cagtggcttc ctttcggcca taccatcct 1620

gcagcaaatt ccagctggtc agagagtcag tgctgtggct ctgccatgga ggttcataac 1680

ccaacactgg aacattctct aaccaaggca gaagtgcctt ggcgggactt ctttttagca 1740

ccatgggtgc taaaagaaga gttagcaggt catgtacta atctaaggac tctctctacc 1800

ttctctctt cctctttatc cagatttcca agccttagct aagagtaatt tggtctgttt 1860

agtattgttt tcttatagtc cagtigattt ccaaaaataa tttttaaatt catctctgtt 1920

aatatgatgt ctaccaactt ctcatatca gaaaatacct aacctccaa gaaatttgaa 1980

attatctttc tgatccagg aaagaagcaa atagaaaatc aataaaataa aaagtgcag 2040

acatttt 2047

<210> 20

<211> 2047

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 20

aaaatgtctg tcacttttta tttattgat tttctattg cttctttacc tggatcagaa 60

agataatttc aaatttcttt ggaggtagg tattttctga taatgagaag ttggtagaca 120

tcatattaac agagatgatt ttaaaaatta tttttggtta tcaactggac tataagaaaa 180

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| caatactaaa caagccaaat tactcttagc taaggcttgg aaatctggat aaagaggaag    | 240  |
| aagagaaggt agagagagtc cttagattag tagcatgacc tgctaactct tcttttagca    | 300  |
| cccatgggtgc taaaaggaag tcccgcctaaa gcacttctgc cttgggttaga gaatgttcca | 360  |
| gtgttgggtt atgaacctcc atggcagagc cacagcactg actctctgac cagctggaat    | 420  |
| ttgctgcagg atgggtatgg ccgaaaggag accactgtga attaaccagg agtaagaaca    | 480  |
| tcaagactga tctttatttc acccagaggc agagtgataa aatggcattc ttctctatit    | 540  |
| aaattctatc ccatctttct tcttgcctt cctctcaagg ttgctggcag aggtggctgg     | 600  |
| ggctatgtgc ctggagtga gattctgccc attggtcaag agacctccct ctcatatgct     | 660  |
| ggctctgccc ctgcctttgg gggctgaccc ttgtactcgc aggaccttag gtgactagtt    | 720  |
| gtttcttctt ttatttcccc tacttgtgt gatcggaag gtgaaaaacc tggaggcctt      | 780  |
| ttcatcaatg agatcattcc cagtgggtga cagttagacag tagggtaaat ttctctctcc   | 840  |
| cagggtacca cataaacttc agcattgcaa tctaggcttt gaccaagttt ttgggtctca    | 900  |
| cagctttcgg tcaactcttc attactttcc ttggaacatg tggtttcct gccacaaaag     | 960  |
| tcaataaaat atttcttgcc agccaccacc tgtactcttg cttttttcac attgtcaatc    | 1020 |
| ttgaaataga aagtgcgtt attctccgca ttaagctttg tgatgggtgt agtcagtgtc     | 1080 |
| tcctccagct ctgggctgtt ggtgggtata tctctggggc agcccacgca aatcttgga     | 1140 |
| ggtgggttga caaaatcttc ccctggataa atgtcacact tctgtgagaa ggaagcaatt    | 1200 |
| tgtagctgag tatcgacgta tgcattatct gtacattcac cggatctctg tctttgggcc    | 1260 |
| cgttttactt cactaagcgt gaagaggag gaatgttgag tattgttgtt aaagtactga     | 1320 |
| acgccgtgtc tcagaatggg ctccaggctt gggctctgcg ttgatatagg atgcacacag    | 1380 |
| ccaaggcagt tatactgggc tgtcaccaca gggccctcgg ctggagtaat ctggcaggtc    | 1440 |
| tgggtagcca cagagaattt catactgcc ctcttcccca cagtgtgtgt gcattctcca     | 1500 |
| gtggccgctt ctgcagcatc cttgtagtca cagtctgcc aggttttgcc actttgaaca     | 1560 |
| ggacaatccc cctccttgat ttctgtactg aaggaataaa atgtgtcaga gcgaaccatc    | 1620 |
| ttagtggctt cagttagtgc gtacagtacg aactgggtgt tactttgggt ttgactgtta    | 1680 |
| tatttcttca gagcagcatc cacagcttta aataaatcct tatcattgca gtcaatttcc    | 1740 |
| tcggactgtg attcctgggt taaacttagt agcagcctgg agcagaagaa aaggatgata    | 1800 |
| attagtttca tgatctaaca gtctccctct aggagctgag ggaatggttc accaagaatc    | 1860 |
| aagagccaac tgggatactg aatttgacaa tctccagcct ctcgttttct gtctctctct    | 1920 |
| ctgcctcagc actcagggca ctgggtggat tctgtctgcc atacgctagt tgccctgttc    | 1980 |
| ccaaagggtta aatggctctg ctgggttatc caaacatatt tacggctaga acattgcaac   | 2040 |

actgggg 2047

<210> 21

<211> 1612

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 21

agagtcctgt ttgttctctg ggaagagggc acacaagagg tgacttcaag aatctaaata 60

ggggcctaag tggtagaggc gagagagctg aggcaggaga gatcagagcc cggaggctgc 120

caaaatcagc ttctgagttg gtttccatt cttggcaaaa cagtcctca gttctagagg 180

gacccttaaa tcatgaagct cactactaca ctgctcctct gctccggact cctgctgact 240

ttaacacagg gagaagaagc gcaggaaatt gactgcaatg atgaggctgt atttcaggct 300

gtggatgcct ctctgaagaa gcttaatgct aggttacaaa gcggcaacca gtttggttg 360

taccgagtga ccaagcgcgc taaaatggat ggctctgcaa cctttattc cttcaattat 420

caaatcaagg agggcaactg ctctgctcag agaggcctgg cgtggcagga ctgtgacttc 480

aaggactctg aggaagccgc cactggagaa tgcacagcaa ctatggggaa gaaagaaaat 540

aagtttttca tagtcacca gacctgcaag attactccag gtaagggccc catagtgaca 600

gaggagtacc actgtgcgag ttgtgtgcat cccatatcgg cagataatcc agacctggag 660

cctgttttga aacacgccat cgaatattc aacaacaaca caggtcacag ccacctttt 720

gctctcagag aagtaaaaag tgcccaagga caggtggtgg gtggcctgaa ttttgacatt 780

atctacaaa ttgtgcaaac aaattgttca aaggagcggt ttccttcct ccgtggagac 840

tgtgtggcac ttccaatgg tgatggtggt gagtgtagag gtaatgcttt cctggatact 900

gataacaaaa ttgaggactt cagcagagc tgtgaccttc atccaggaga tgatttgta 960

gaagcgcttc ccaagccttg ccctggctgc ccagggaca tacctgtaga cagcccagag 1020

ctgaaggagg tgcttggtca ttccattgca cagctaaata cagagaatga ccatccttc 1080

tatttcaaga ttgacaccgt gaaaaagca acatcacagg tggtagcagg aactaattat 1140

gttattgagt tcatagccag agaaacaaa tgttccaagg aaagtaacac agagctgaca 1200

gaagatttgt agatcaagca ccttgacaa agtctcgact gcaatgctaa cgtgtacatg 1260

agaccttggg agaacaaagt catcccgact gtgaaatgcc aagcattaga taagactatt 1320

cctatccgaa ggaggcctcc aggtttttct ctttccggt cagccaaagt acaagaaaca 1380

aaagcaggaa caactaggct cctacgcgcg tgcgagtaca agggcagact ctcaaaggca 1440

ggggcagagc cagcgcctga gcgtcaggca gaatcttcac aagtgaagca gtagtcccag 1500

caatgaccca gagggaagga gcagaagaat cctgagatgt gtggagcgcg ggaccatcgt 1560  
cttcacacc ctgacccag tggaataaaa attcagagtt gatgatttta ca 1612  
<210> 22  
<211> 1612  
<212> DNA  
<213> Mus musculus  
<400> 22  
tgtaaatca tcaactctga attttatttc cactaggatc agggatgatga agacgatggt 60  
  
cccgcgctcc acacatctca ggattcttct gctccttccc tctgggtcat tgctgggact 120  
actgcttcac ttgtgaagat tctgcctgac gctcaggcgc tggctctgcc cctgcctttg 180  
agagtctgcc cttgtactcg cagcgcgta ggagcctagt tgttcctgct tttgtttctt 240  
gtactttggc tgaccggaag ggagaaaagc ctggaggcct ccttcggata ggaatagtct 300  
tatctaagc ttggcatttc acagtcggga tgactttgtt ctcccaaggt ctcattgaca 360  
cgtttagcatt gcagtcgaga ctttgtccaa ggtgcttgat ctcaaatct tctgtcagct 420  
ctgtgttact ttcttggaa catttgggtt ctctggctat gaactcaata acataattag 480  
  
ttctgtctac cacctgtgat gttgcttttt tcacggtgtc aatcttgaaa tagaaaggat 540  
ggtcattctc tgtatttagc tgtgcaatgg aatgaccaag cacctccttc agctctgggc 600  
tgtctacagg tatgtccctg ggcagccag ggcaaggctt gggaagcgt tctacaaat 660  
catctcctgg atgaaggta cagctctgag tgaagtcctc aattttgtta tcagtatcca 720  
ggaaagcatt acctctacac tcaccacat caccattggg aagtgccaca cagtctccac 780  
ggaggaagg aaaacgctcc ttgacaat ttgtttgcac aattgtgtag ataattgtca 840  
aattcaggcc acccaccacc tgtccttggg cactttttac ttctctgaga gcaaagaggt 900  
  
ggctgtgacc tgtgttgttg ttgaaatatt cgatggcgtg tttcaaaaca ggctccaggt 960  
ctggattatc tgccgatatg ggatgcacac aactcgcaca gtggtactcc tctgtcacta 1020  
tggggccctt acctggagta atcttgagg tctgggtgac tatgaaaaac ttattttctt 1080  
tcttcccat agttgtgtg cattctccag tggcggcttc ctgaggtcc ttgaagtcac 1140  
agtctgcc cgccaggcct ctctgagcag agcagttgcc ctcttgatt tgataattga 1200  
aggaataaaa ggttgagag ccatccattt tagcgcgctt ggtcactcgg tacaacacaa 1260  
actggttgcc gctttgtaac ctgacattaa gcttcttcag agaggcatcc acagcctgaa 1320  
  
atacagctc atcattgcag tcaatttctt gcgcttcttc tccctgtgtt aaagtcagca 1380  
ggagtccgga gcagaggagc agtgtagtaa tgagcttcat gatttaaggg tccctctaga 1440

actgagggac tgttttgcca agaattgggaa accaactcag aagctgattt tggcagcctc 1500  
cgggctctga tctctctcgc ctcagctctc tctgcctcac cacttaggcc cctatttaga 1560  
ttcttgaagt cacctcttgt gtgccctctt cccagagaac aaacaggact ct 1612  
<210> 23  
<211> 1674  
<212> DNA  
<213> Rattus norvegicus  
<400> 23  
aggtcaacaa ccccttgttg caatgcccc gctgggtacc tgcttggacg tggagcagag 60  
  
tcctgtttgt tctctgagaa gagggcaaac aaggggtgac tgcaggaatc taaaagggac 120  
cagagtggcg agacagagag agcataggca ggagaagtca gagactggag gctgctaaaa 180  
gcagcttctg agttggtttc ctggctcttg caaacaatt cctcaattcc agagggaacc 240  
tttaatcatg aagctaatta ctatcctgct cctctgctcc aggtcctgc caagttagc 300  
gcaggaagaa ggcgcccagg aattgaactg caatgatgag actgtatttc aggctgtgga 360  
tactgctctg aagaaatata acgctgagtt agaaagcggc aaccagtttg tgttgtaccg 420  
agtgactaag ggcactaaga aggatggcgc tgaaacattg tattccttca agtatcaaat 480  
  
caaggagggc aactgctctg ttcagagtgg cctcacctgg caggactgtg acttcaagga 540  
cgctgaggaa gccgctactg gcgaatgcac aacaactttg gggaagaaag aaaataaatt 600  
ctccgtagcc acccagatct gcaatattac tccaggtgag ggtcctaaga agacagagga 660  
ggacctctgt gtcgggtgtt tccaacccat accgatggat agctcagacc tgaagcctgt 720  
tctgaaacac gctgtggagc atttcaacaa caacacgaag cacaccacc tctttgctct 780  
cagagaagta aagagtgcc actcacaggt ggtggctggc atgaattata aaattatcta 840  
ctccattgtg caaacaatt gttcaaagga ggattttcct tccctccgtg aagactgtgt 900  
  
accccttccc tatggcgatc atggtgagtg tacgggtcat acccagtggt atattcataa 960  
cacaattgcc ggttctcac agagctgtga ctttatcca ggagatgatt tgtttgaact 1020  
acttcccaag aattgccgtg gctgccccag ggagatacct gtagacagcc cggagctgaa 1080  
ggaggcactt ggtcattcca ttgcacagct taatgcacag cataaccata ttttctattt 1140  
caagattgac accgtgaaaa aggcaacatc acaggtggtt gctggagtaa tatatgtgat 1200  
tgagttcata gccagagaaa ctaactgttc caagcaaagt aaaacagaaac tgacagcgga 1260  
ttgtgagacc aaacacctg gtcaaaacct caactgcaat gctaactgtg acatgagacc 1320  
  
ttgggagaac aaagtctgcc cgactgtcag atgccaagca ctagatatga tgatttctag 1380

gcctccagga ttttcacctt tccggctggt gcgagtacaa gaaactaaag aaggaacaac 1440  
taggtctcta aactcatgtg agtacaaggg cagactctca aaggcaaggg caggcccagc 1500  
acctgacat caggcagaag cttcaaccgt gacatcatag cctggcaaag acccgagtg 1560  
gaaggaccag aagactcctg ggatgtgtgc agtatggaag catgtttctt catcacctga 1620  
tcctgggtga aataaagttc agactcga aa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1674

<210> 24

<211> 1674

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 24

tttttttttt tttttttttt ttttttttga gtctgaactt tatttcaccc aggatcaggt 60  
gatgaagaaa catgcttcca tactgcacac atcccaggag tcttctggtc ctccactcc 120  
gggtctttgc caggctatga tgtcacggtt gaagcttctg cctgatggtc aggtgctggg 180  
cctgcccttg cttttgagag tctgcccttg tactcacatg agtttaggag cctagtgttt 240  
ccttcttttag tttcttgtac tcgcaccagc cggaaagggtg aaaatcctgg aggcctagaa 300  
atcatcatat ctagtgcttg gcatctgaca gtccggacga ctttgttctc ccaaggcttc 360  
atgtacacgt tagcattgca gttgaggctt tgaccgaggt gtttgggtctc acaatccgct 420

gtcagttctg ttttactttg cttggaacag ttagtttctc tggctatgaa ctcaatcaca 480  
tatattactc cagcaaccac ctgtgatgtt gcctttttca cgggtgtcaat ctgaaatag 540  
aaaatatggt tatgctgtgc attaaagctgt gcaatggaat gaccaagtgc ctcttcagc 600  
tccgggctgt ctacaggtat ctccctgggg cagccacggc aattcttggg aagtagttca 660  
aacaatcat ctcttgata aaggtcacag ctctgtgaga agccggcaat tgtgttatga 720  
atatccacgt gggtatgacc cgtacactca ccatgatcgc catagggaag gggtacacag 780  
tcttcacgga gggaaggaaa atcctccttt gaacaatttg tttgcacaat ggagtagata 840

atattataat tcatgccagc caccacctgt gagtgggcac tctttacttc tetgagagca 900  
aagaggtggg tgtgcttcgt gttgttgttg aaatgctcca cagcgtgttt cagaacaggc 960  
ttcaggtctg agctatccat cggatatgggt tggaaacacc cgacacagag gtctctctct 1020  
gtcttcttag gacccttacc tggagtaata ttgcagatct ggggtggctac ggagaattta 1080  
ttttctttct tcccaaagt tgttgtgcat tcgccagtag cggcttcctc agcgtccttg 1140  
aagtcacagt cctgccaggt gaggccactc tgaacagagc agttgccctc cttgatttga 1200  
tacttgaagg aatacaatgt ttcagcgcca tccttcttag tgccttagt cactcggtac 1260

aacacaaact gggtgccgct ttctaactca gcgttatatt tcttcagagc agtatccaca 1320  
gcctgaaata cagtcctcatc attgcagttc aattcctggg cgccttcttc ctgcgctaaa 1380  
cttggcagga gcctggagca gaggagcagg atagtaatta gcttcatgat taaaggttcc 1440  
ctctggaatt gaggaattgt ttgccaaga ccaggaaacc aactcagaag ctgcttttag 1500  
cagcctccag tctctgactt ctctcgcta tgctctctct gtctcgccac tctggtcctt 1560  
tttagattcc tgcagtcacc cttgtttgc cctcttctca gagaacaaac aggactctgc 1620  
tccacgtcca agcaggtacc cagctggggc attgcaacaa ggggttgttg acct 1674

<210> 25

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 26

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

1 5 10 15

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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



<400> 27

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 28

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

1 5 10

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 29

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

1 5 10 15

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

aauccaaaau auucuacaaa a

21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

cuggucauca aaauagugcu u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

cauggacugg auuuuagaga a 21

<

210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

gauggacugg auuuuagaga a 21

<210>

> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

uaugagagga gucaauuuua a 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

aaugagagga gucaauuuua a 21

<210>

38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

uccaaagucg cugaguacau a 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 39  
 auucuacaaa agguaaaauu u 21  
 <210> 40  
  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 40  
 uuucucacaa auaaaagaga u 21  
 <210> 41  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 41  
 uaucaagauu auaaaauaac a 21  
 <210> 42  
 <  
 211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 42

cuucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

gaauguuugc caagagacuu a 21

<210> 44

<211>

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

auauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

cgucaucaa uaagugcuug a 21

<210> 46

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

uccugcaaaa gaacuuuacc u 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

caauguuugc caagagacuu a 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

agacacaagc acaauuuuaua a 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

cgagucacaa agaaauguuu a 21

<210> 50

<211> 21

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

aucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

aaugugguca ucaaaauaagu a 21

<210> 52

<211> 21

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

guuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

guucuugaaa gauaguguua a 21



<210> 54  
 <211> 21  
 <212>  
 RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 54  
 gacuuuggag gagaagaauu a 21  
 <210> 55  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 55  
 accugcaaaa gaacuuuacc u 21  
 <210> 56  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 56  
 aucgagucac aaagaaugu u 21  
 <210> 57  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 57

ugacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

ggucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

uggucaucaa auaagugcuu a 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

agccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

cuuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

uuucuacaaa agguaaaau u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

cacauggaa uguggcguu a 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

uuacucuuug agauugugua a 21

<210> 65  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 65  
 uacucuuuga gauuguguaa a 21  
 <210> 66  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <  
 220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 66  
 ugccagaaaa gauaucaaga u 21  
 <210> 67  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 67  
 uucuugaaag auaguguuac a 21  
 <210> 68  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220  
 ><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 68

gacaauggaa uguggcguuu a 21

<210> 69

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

aauaaaauaa cccaacggau a 21

<210> 70

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

<400> 70

cuuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

aaucaagauu auaaaaaac a 21

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

```

<220><
221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 72
aguaacgugg aaucuggauu a                21
<210> 73
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 73
uauaaaggag uugauaugag a                21
<210> 74
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 74
auacucuuug agauugugua a                21
<210> 75
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 75
aauaaaggag uugauaugag a                21
<210> 76

```

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

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

<400> 76

cacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

uauaaaauaa cccaacggau a 21

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

gaaugugguc aucaaaauag u 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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



<400> 79  
 uguaacgugg aaucuggauu a 21  
 <210> 80  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 80  
 uucgagucac aaagaaugu u 21  
 <210> 81  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 81  
 uuauuccuuu gguaacaaau a 21  
 <210> 82  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223  
 > /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 82  
 acacaagcac aaauuauacc a 21  
 <210> 83  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

cuggaaucug gauucucacu a 21

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

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

<400> 84

guuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 85

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

aacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 86

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

gcaauguggu caucaauaa a 21

<210> 87

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 87  
 guggaaucug gauucucacu a 21  
 <210> 88  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
  
 <400> 88  
 ggcauuguug gaggaacaaa a 21  
 <210> 89  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 89  
 uuuguuggag gaacaaacuc u 21  
 <210> 90  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <

400> 90  
ggagucacaa agaaauguuu a 21  
<210> 91  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 91  
auuguuggag gaacaaacuc u 21  
<210> 92  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 92  
uaugugguca ucaaauaagu a 21  
<210> 93  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 93  
caaaagaugc uuguaaggga a 21  
<210> 94  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

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

<400>

94

gucugugcug gcuaaaga a 21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

agcaguguug aagaagcca a 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

guguguggag ggucacucau a 21

<210> 97

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

gaaaagauc uuaaggga a 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 98  
 acaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 99  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 99  
 cucugugcug gcuaaaaaga a 21

<210> 100  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 100  
 ugcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 101  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 101

uucuuaaaac aucugaaagu a 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

uagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

uggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

ccaauguggu caucaaaaua a 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



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

<400> 105

cuguguggag ggucacucau a 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

ucaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

ccacaauuua uaccaacugu u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

cacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 109  
 aggaaugugg cguuuggugg a 21  
 <210> 110  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 110  
 gcacaauuua uaccaacugu u 21  
  
 <210> 111  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 111  
 cgcauuguug gaggaacaaa a 21  
 <210> 112  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 112

aagcacaaau uauaccaacu a 21

<210> 113  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 113  
 gacaagcaca auuuauacca a 21  
 <210> 114  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 114  
 uuuuacccgg gaguugacuu u 21  
 <210> 115  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 115  
 auuuacccgg gaguugacuu u 21  
 <210> 116  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 116  
ucacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 117  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 117  
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 118  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 118  
aagcacuuau uugaugacca gau 23

<210> 119  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 119  
aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 120  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 120  
 uucucuaaaa uccaguccau gua 23

<210> 121  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 121  
 uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 122  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 122  
 uucucuaaaa uccaguccau cua 23

<210> 123  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 123

uuaaaaauuga cuccucucau auc 23

<210> 124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

uuaaaaauuga cuccucucau uuc 23

<210> 125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

uauguacuca gcgacuuugg agu 23

<210> 126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

aaauuuuacc uuuuguagaa uau 23

<210> 127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

aucucuuuuu uuugugagaa agg 23

<210> 128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

uguuuuuuuu uaaucuugau auc 23

<210> 129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

uuuacacua cuuucaagaa gca 23

<210> 130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

uaagucucuu ggcaaacaau cac 23

<210> 131

<211> 23



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 131  
 uauuuguuac caaaggaaua uuu 23  
 <210> 132  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 132  
 ucaagcacuu auuugaugac gac 23  
 <210> 133  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 133  
 agguaaaguu cuuuugcagg aua 23  
 <210> 134  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 134

uaagucucuu ggcaaacaau gac 23

<210> 135

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

uuauaaaug ugcuuguguc ucc 23

<210> 136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

uaaacauuuc uuugugacuc gau 23

<210> 137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

uguaacacua ucuuuaaga ugc 23

<210> 138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

uacuuauuug augaccacau ugc 23

<210> 139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

uacacaaucu caaagaguua cca 23

<210> 140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

uuuacacua cuuucaagaa cca 23

<210> 141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

uaauucuucu ccuccaaagu caa 23

<210> 142

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 142  
 agguaaaaguu cuuuugcagg uua 23

<210> 143  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 143  
 aacauuucuu ugugacucga uuu 23

<210> 144  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 144  
 uuauaaaaug ugcuuuguc acc 23

<210> 145  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 145

ucaagcacuu auuugaugac cac 23

<210> 146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

uaagcacuua uuugaugacc aca 23

<210> 147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 147

aucuugauau cuuuucuggc uuu 23

<210> 148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

uacacaaucu caaagaguua gca 23

<210> 149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

aaauuuuacc uuuuguagaa aaau 23

<210> 150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

uaaacgccac auuccauugu guu 23

<210> 151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

uuacacaauc ucaaagagua acc 23

<210> 152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

uuuacacaau cucaaagagu aac 23

<210> 153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

aucuugauau cuuuucuggc auu 23

<210> 154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

uguaacacua uuuucaaga agc 23

<210> 155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

uaaacgccac auuccauugu cuu 23

<210> 156

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

uauccguugg guuuuuuuau uau 23

<210> 157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

uccacuuuca gauguuuuuaa gaa 23

<210> 158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

uguuuuuuuu uaaucuugau uuc 23

<210> 159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

uaauccagau uccacguuac uca 23

<210> 160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 160  
ucucauauca acuccuuuau aaa 23

<210> 161  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 161  
uuacacaauc ucaaagagua ucc 23

<210> 162  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 162  
ucucauauca acuccuuuau uaa 23

<210> 163  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 163  
uaauucuucu ccuccaaagu gaa 23

<210> 164  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 164  
 uauccguugg guauuuuuau aaau 23

<210> 165  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 165  
 acuuauuuuga ugaccacauu ccu 23

<210> 166  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 166  
 uauccagau uccacguuac aca 23

<210> 167  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 167

aacauuucuu ugugacucga auu 23

<210> 168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

uauuuguuac caaaggaaua auu 23

<210> 169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 169

ugguauaaaau ugugcuugug uca 23

<210> 170

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 170

uagugagaau ccagauucca ggu 23

<210> 171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

uccacuuuca gauguuuuaa caa 23

<210> 172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

uuuacacaau cucaaagagu uac 23

<210> 173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

uuuauuugau gaccacauug cuu 23

<210> 174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 174

uagugagaau ccagauucca cgu 23

<210> 175

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 175  
 uuuuguuccu ccaacaugc cug 23  
 <210> 176  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 176  
 agaguuguu ccuccaaca agc 23  
 <210> 177  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 177  
 uaaacauuuc uuugugacuc cau 23  
 <210> 178  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 178

agaguuuguu ccuccaaca ugc 23

<210> 179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

uacuuauuug augaccacau agc 23

<210> 180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

uucccuuaca agcaucuuuu gcc 23

<210> 181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 181

uucuuuuauag ccagcacaga cca 23

<210> 182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 182  
uuggcauucu ucaacacugc uaa 23

<210> 183  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 183  
uagagugac ccuccacaca cg 23  
<210> 184  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 184  
uucccuuaca agcaucuuuu ccc 23

<210> 185  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 185  
uggugugcca cuuucagaug uuu 23  
<210> 186  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 186  
 uucuuuauag ccagcacaga gca 23

<210> 187  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 187  
 uuggcauucu ucaacacugc aaa 23

<210> 188  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 188  
 uacuuucaga uguuuuaaga aga 23

<210> 189  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 189



uaguugguau aaauugugcu agu 23

<210> 190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 190

uccaccaaac gccacaucc auu 23

<210> 191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 191

uuuauuugau gaccacauug guu 23

<210> 192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 192

uaugagugac ccuuccacaca ggu 23

<210> 193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 193

uggugugcca cuuucagaug auu 23

<210> 194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

aacaguuggu auaaaauugug guu 23

<210> 195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

uugguauaaa uugugcuugu guc 23

<210> 196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 196

uccaccaaac gccacauucc uuu 23

<210> 197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 197

aacaguuggu auaaaauugug cuu 23

<210> 198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

uuuuguuccu ccaacaugc gug 23

<210> 199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

uaguugguau aaauugugcu ugu 23

<210> 200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 200

uugguauaaa uugugcuugu cuc 23

<210> 201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 201

aaagucaacu cccggguaaa auu 23

<210> 202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

aaagucaacu cccggguaaa uuu 23

<210> 203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

ugguauaaa uugugcuugug aca 23

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 204  
aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 205  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 205  
cuggucauca aaauagugcu u 21

<210> 206  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 206  
guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 207  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 207  
cauggacugg auuuuagaga a 21

<210> 208  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 208  
 accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 209  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 209  
 gauggacugg auuuuagaga a 21

<210> 210  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 210  
 uaugagagga gucauuuuua a 21

<210> 211  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 211

aaugagagga gucaauuuua a 21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 212

uccaaagucg cugaguacau a 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 213

auucuacaaa agguaaaauu u 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 214

uuucucacaa auaaaagaga u 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 215

uaucaagauu auaaaaauaac a 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 216

cuucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 217

gaauguuugc caagagacuu a 21

<210> 218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

auauuccuuu gguaacaaaau a 21

<210> 219

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 219  
 cgucaucaaa uaagugcuug a 21  
 <210> 220  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 220  
 uccugcaaaa gaacuuuacc u 21  
 <210> 221  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 221  
 caauguuugc caagagacuu a 21  
 <210> 222  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 222

agacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

cgagucacaa agaauguuu a 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 224

aucuugaaag auaguguuac a 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 225

aaugugguca ucaaauaagu a 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 226  
guuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 227  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 227  
guucuugaaa gauaguguua a 21

<210> 228  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 228  
gacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 229  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 229  
accugcaaaa gaacuuuacc u 21

<210> 230  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 230  
 aucgagucac aaagaaugu u 21

<210> 231  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 231  
 ugacacaagc acaauuuaua a 21

<210> 232  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 232  
 ggucaucaaa uaagugcuug a 21

<210> 233  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 233

uggucaucaa auaagugcuu a 21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 234

agccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

cuuacucuuu gagauugugu a 21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 236

uuucuacaaa agguaaaauu u 21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

cacaauggaa ugugcguuu a 21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

uuacucuuug agauugugua a 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

uacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

ugccagaaaa gauaucaaga u 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 241  
 uucuugaaag auaguguuac a 21  
 <210> 242  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 242  
 gacaauggaa uguggcguuu a 21  
 <210> 243  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 243  
 aauaaaaauaa cccaacggau a 21  
 <210> 244  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 244

cuuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 245

aaucaagauu auaaaaaac a 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

aguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 247

uauaaaggag uugauaugag a 21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 248  
auacucuuug agauugugua a 21

<210> 249  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 249  
aaauaaaggag uugauaugag a 21

<210> 250  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 250  
cacuuuggag gagaagaauu a 21

<210> 251  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 251  
uauaaaaaua cccaacggau a 21

<210> 252  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 252  
 gaaugugguc aucaaaauag u 21

<210> 253  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 253  
 uguaacgugg aaucuggauu a 21

<210> 254  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 254  
 uucgagucac aaagaaaugu u 21

<210> 255  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 255

uuauuccuuu gguaacaaau a 21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 256

acacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 257

cuggaaucug gauucucacu a 21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 258

guuaaaacau cugaaagugg a 21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 259

aacucuuuga gauuguguaa a 21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 260

gcaauguggu caucaauaa a 21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 261

guggaaucug gauucucacu a 21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

ggcauuguug gaggaacaaa a 21

<210> 263

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 263  
 uuuguuggag gaacaaacuc u 21  
 <210> 264  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 264  
 ggagucacaa agaaauguuu a 21  
 <210> 265  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 265  
 auuguuggag gaacaaacuc u 21  
 <210> 266  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 266

uaugugguca ucaaaauagu a 21

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

caaaagaugc uaguaaggga a 21

<210> 268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 268

gucugugcug gcuauaaaga a 21

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 269

agcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 270  
guguguggag ggucacucau a 21

<210> 271  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 271  
gaaaagaugc uaguaaggga a 21  
<210> 272  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 272  
acaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 273  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 273  
cucugugcug gcuaaaaaga a 21  
<210> 274  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 274  
 ugcaguguug aagaaugcca a 21

<210> 275  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 275  
 uucuuaaaac aucugaaagu a 21

<210> 276  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 276  
 uagcacaauu uauaccaacu a 21

<210> 277  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 277



uggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 278

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 278

ccaauguggu caucaauaa a 21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 279

cuguguggag ggucacucau a 21

<210> 280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 280

ucaucugaaa guggcacacc a 21

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 281

ccacaauuuu uaccaacugu u 21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 282

cacaagcaca auuuauacca a 21

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 283

aggaaugugg cguuuggugg a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

gcacaauuuu uaccaacugu u 21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 285  
 cgcauuguug gaggaacaaa a 21  
 <210> 286  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 286  
 aagcacaauu uauaccaacu a 21  
 <210> 287  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 287  
 gacaagcaca auuuauacca a 21  
 <210> 288  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 288

uuuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 289

auuuacccgg gaguugacuu u 21

<210> 290

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 290

ucacaagcac aauuuauacc a 21

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 291

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 292  
aagcacuuau uugaugacca gau 23

<210> 293  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 293  
aagcacuuau uugaugacca cau 23  
<210> 294  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 294  
uucucuaaaa uccaguccau gua 23

<210> 295  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 295  
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23  
<210> 296  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 296  
 uucucuaaaa uccaguccau cua 23

<210> 297  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 297  
 uuaaaauuga cuccucucau auc 23

<210> 298  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 298  
 uuaaaauuga cuccucucau uuc 23

<210> 299  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 299

uauguacuca gcgacuuugg agu 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 300

aaauuuuacc uuuguagaa uau 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 301

aucucuuuuu uuugugagaa agg 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 302

uguuuuuuu uaaucuugau auc 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

uuaacacauu cuuucagaac gca 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

uaagucucu ggcaaacuu cac 23

<210> 305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 305

uauuuguuac caaaggaaua uu 23

<210> 306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

ucaagcucu auuugaugac gac 23

<210> 307

<211> 23



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 307  
 agguaaaguu cuuuugcagg aua 23  
 <210> 308  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 308  
 uaagucucuu ggcaaacaau gac 23  
 <210> 309  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 309  
 uuauaaaauug ugcuuguguc ucc 23  
 <210> 310  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 310

uaaacauuuc uuugugacuc gau 23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 311

uguaacacua ucuuuaaga ugc 23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 312

uacuuuuug augaccacau ugc 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 313

uacacaaucu caaagagua cca 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 314  
uuaacacua cuuucagaa cca 23

<210> 315  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 315  
uaauucuuu ccuccaagu caa 23

<210> 316  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 316  
agguaaagu cuuuugcagg uua 23

<210> 317  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 317  
aacauuuu ugugacuga uu 23

<210> 318  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 318  
 uuauaaaaug ugcuuguguc acc 23

<210> 319  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 319  
 ucaagcacuu auuugaugac cac 23

<210> 320  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 320  
 uaagcacuua uuugaugacc aca 23

<210> 321  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 321

aucuugauau cuuuucuggc uuu 23  
 <210> 322  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 322  
 uacacaaucu caagaguua gca 23  
  
 <210> 323  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 323  
 aaauuuuacc uuuuguagaa aa 23  
 <210> 324  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 324  
 uaaacgccac auuccauugu guu 23  
  
 <210> 325  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 325

uuacacaauc ucaaagagua acc 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 326

uuuacacaau cucaaagagu aac 23

<210> 327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 327

aucuugauau cuuuucuggc auu 23

<210> 328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 328

uguaacacua ucuuuaaga agc 23

<210> 329

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 329  
 uaaacgccac auuccauugu cuu 23  
 <210> 330  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 330  
 uauccguugg guuuuuuuau uau 23  
 <210> 331  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 331  
 uccacuuuca gauguuuuua gaa 23  
 <210> 332  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 332

uguuauuuua uaaucuugau uuc 23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 333

uaauccagau uccacguuac uca 23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 334

ucucauauca acuccuuuau aaa 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 335

uuacacaauc ucaaagagua ucc 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 336  
ucucauauca acuccuuuau uaa 23

<210> 337  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 337  
uaauucuucu ccuccaaagu gaa 23

<210> 338  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 338  
uauccguugg guuuuuuuau aa 23

<210> 339  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 339  
acuuauuuga ugaccacauu ccu 23

<210> 340  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 340  
 uaauccagau uccacguuac aca 23

<210> 341  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 341  
 aacauuucuu ugugacucga auu 23

<210> 342  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 342  
 uauuuuguuac caaaggaaua auu 23

<210> 343  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 343

ugguauaaaau ugugcuugug uca 23

<210> 344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 344

uagugagaau ccagauucca ggu 23

<210> 345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 345

uccacuuuca gauguuuuaa caa 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 346

uuuacacaau cucaaagagu uac 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 347

uuuauuugau gaccacauug cuu 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 348

uagugagaau ccagauucca cgu 23

<210> 349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 349

uuuuguuccu ccaacaaugc cug 23

<210> 350

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 350

agaguuuguu ccuccaaca agc 23

<210> 351

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 351  
 uaaacauuuc uuugugacuc cau 23  
 <210> 352  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 352  
 agaguuuuguu ccuccaaca ugc 23  
 <210> 353  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 353  
 uacuuauuug augaccacau agc 23  
 <210> 354  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 354

uucccuuaca agcaucuuuu gcc 23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 355

uucuuuauag ccagcacaga cca 23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 356

uuggcauucu ucaacacugc uaa 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 357

uaugagugac ccuccacaca cgu 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 358  
uucccuuaca agcaucuuuu ccc 23

<210> 359  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 359  
uggugugcca cuuucagaug uuu 23

<210> 360  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 360  
uucuuuauag ccagcacaga gca 23

<210> 361  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 361  
uuggcauucu ucaacacugc aaa 23

<210> 362  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 362  
 uacuuucaga uguuuuaaga aga 23

<210> 363  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 363  
 uaguugguau aaauugugcu agu 23

<210> 364  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 364  
 uccaccaaac gccacauucc auu 23

<210> 365  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 365



uuuuuuugau gaccacauug guu 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 366

uagagugac ccuccacaca ggu 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 367

uggugugcca cuuucagaug auu 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 368

aacaguuggu auaaaauugug guu 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 369

uugguauaaa uugugcuugu guc 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 370

uccaccaaac gccacaucc uuu 23

<210> 371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 371

aacaguuggu auaaaauugug cuu 23

<210> 372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 372

uuuuguuccu ccaacaavgc gug 23

<210> 373

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 373  
 uaguugguau aaauugugcu ugu 23  
 <210> 374  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 374  
 uugguauaaa uugugcuugu cuc 23  
  
 <210> 375  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 375  
 aaagucaacu cccggguaaa auu 23  
 <210> 376  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 376

aaagucaacu cccggguaaa uuu 23

<210> 377

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 377

ugguauaaaau ugugcuugug aca 23

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 378

ggugagcuug gagucaacac u 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 379

gagcuuggag ucaacacuuu a 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 380  
cuuggaguca acacuuucga u 21

<210> 381  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 381  
uuggagucaa cacuuucgau u 21

<210> 382  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 382  
aacacuuucg auuccaccuu a 21

<210> 383  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 383  
aggagcauaa guacaaagcu a 21

<210> 384  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 384  
 gagcauaagu acaaagcuga a 21

<210> 385  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 385  
 uaaguacaaa gcugaagagc a 21

<210> 386  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 386  
 aaguacaaag cugaagagca a 21

<210> 387  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 387

uaccacaaau guaccacaa a 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 388

ccacaaaugu acccacaagg a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 389

uacuguuugg agcccaagaa a 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 390

acuguuugga gcccaagaaa a 21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 391

cuguuuggag cccaagaaag u 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 392

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 393

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 394

agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 395

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 395  
 gcccaagaaa gugaaagacc a 21  
 <210> 396  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 396  
 cccaagaaag ugaaagacca a 21  
 <210> 397  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 397  
 caagaaagug aaagaccauu a 21  
 <210> 398  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 398

gaaagugaaa gaccacugca a 21

<210> 399  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 399  
 aaagugaaag accacugcag a 21  
 <210> 400  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 400  
 ucacuggaaa ccacugccag a 21

<210> 401  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 401  
 acugccagaa agagaagugc u 21  
 <210> 402  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 402  
cugccagaaa gagaagugcu u 21

<210> 403  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 403  
cagaaagaga agugcuuuga a 21  
<210> 404  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 404  
agaaagagaa gugcuuugag a 21

<210> 405  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 405  
agugcuuuga gccucagcuu a 21  
<210> 406  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 406  
 uuccacaaga augagauaug a 21

<210> 407  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 407  
 uccacaagaa ugagauaugg u 21

<210> 408  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 408  
 ccacaagaau gagauauggu a 21

<210> 409  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 409

aagaaugaga uaugguauag a 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 410

ugguauagaa cugagcaagc a 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 411

guauagaacu gagcaagcag a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 412

auagaacuga gcaagcagcu a 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 413

ccagaugcca gugcaagggg a 21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 414

gccagugcaa ggguccugau a 21

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 415

cagugcaagg guccugauc a 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 416

accaaggcaa gcugcuauga u 21

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 417

ccaaggcaag cugcuaugau a 21

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 418

aggcuucaug ucccacucau a 21

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 419

ggcuccgcaa gagucugucu u 21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 420

gcuccgcaag agucugucuu a 21

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 421

ccgcaagagu cugucuucga u 21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 422

guucgagggg gcugaagaau a 21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 423

ggaaggcaag auuguguccc a 21

<210> 424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 424  
aggcaagauu gugucccauu a 21

<210> 425  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 425  
aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 426  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 426  
aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 427  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 427  
agugcuuuga aaaugcugag a 21

<210> 428  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 428  
 aguguugacu ccaagcucac cag 23

<210> 429  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 429  
 uaaaguguug acuccaagcu cac 23

<210> 430  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 430  
 aucgaaagug uugacuccaa gcu 23

<210> 431  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 431

aaucgaaagu guugacucca agc 23

<210> 432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 432

uaagguggaa ucgaaagugu uga 23

<210> 433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 433

uagcuuugua cuuaugcucc uug 23

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 434

uucagcuuug uacuuaugcu ccu 23

<210> 435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 435

ugcucuucag cuuuguacuu aug 23

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 436

uugcucuuca gcuuuguacu uau 23

<210> 437

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 437

uuugugggua cauuuguggu aca 23

<210> 438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 438

uccuuguggg uacauuugug gua 23

<210> 439

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 439  
 uuucuugggc uccaaacagu auc 23  
 <210> 440  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 440  
 uuuucuuggg cuccaaacag uau 23  
 <210> 441  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 441  
 acuuucuugg gcuccaaaca gua 23  
 <210> 442  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 442

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 443

uucuuucacu uucugggcuc cca 23

<210> 444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 444

ugucuuucac uuucugggc ucc 23

<210> 445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 445

uggucuuuca cuuucugggc cuc 23

<210> 446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 446  
uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 447  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 447  
uaauggucuu ucacuuucuu ggg 23  
<210> 448  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 448  
uugcaguggu cuuucacuuu cuu 23

<210> 449  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 449  
ucugcagugg ucuuucacuu ucu 23  
<210> 450  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 450  
 ucuggcagug guuuccagug agg 23

<210> 451  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 451  
 agcacuucuc uuucuggcag ugg 23

<210> 452  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 452  
 aagcacuucu cuuucuggca gug 23

<210> 453  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 453



uucaaagcac uucucuucuu ggc 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 454

ucucuaagca cuucucuuc ugg 23

<210> 455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 455

uaagcugagg cucaaagcac uuc 23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 456

ucuaucuca uucuugugga aaa 23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 457

accauaucuc auucuuggg aaa 23

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 458

uaccuauacu cauucuugug gaa 23

<210> 459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 459

ucuauaccu auucuauuc ugu 23

<210> 460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 460

ugcuugcuca guucuauacc aua 23

<210> 461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 461

ucugcuugcu caguucuaua cca 23

<210> 462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 462

uagcugcuug cucaguucua uac 23

<210> 463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 463

uacccuugca cuggcaucug gcc 23

<210> 464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 464

uaucaaggacc cuugcacugg cau 23

<210> 465

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 465

ugcaucagga cccuugcacu ggc 23

<210> 466

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 466

aucauagcag cuugccuugg ugu 23

<210> 467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 467

uaucauagca gcuugccuug gug 23

<210> 468

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 468  
uaugaguggg acaugaagcc uag 23

<210> 469  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 469  
aagacagacu cuugcggagc cgc 23

<210> 470  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 470  
uaagacagac ucuugcggag ccg 23

<210> 471  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 471  
aucgaagaca gacucuugcg gag 23

<210> 472  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 472  
 uauucuucag cccccucgaa cug 23

<210> 473  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 473  
 ugggacacaa ucuugccuuc cau 23

<210> 474  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 474  
 uaaugggaca caaucuugcc uuc 23

<210> 475  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 475

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 476

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 476

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 477

ucucagcauu uucaaagcac uuu 23

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 478

ggugagcuug gagucaacac u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 479

gagcuuggag ucaacacuuu a 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 480

cuuggaguca acacuuucga u 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 481

uuggagucaa cacuuucgau u 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 482

aacacuuucg auuccaccuu a 21

<210> 483

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 483  
 aggagcauaa guacaaagcu a 21  
 <210> 484  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 484  
 gagcauaagu acaaagcuga a 21  
  
 <210> 485  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 485  
 uaaguacaaa gcugaagagc a 21  
 <210> 486  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 486

aaguacaaag cugaagagca a 21

<210> 487  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 487  
 uaccacaaau guaccacaa a 21  
 <210> 488  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 488  
 ccacaaaugu acccacaagg a 21  
 <210> 489  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 489  
 uacuguuugg agcccaagaa a 21  
 <210> 490  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 490  
acuguuugga gcccaagaaa a 21

<210> 491  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 491  
cuguuuggag cccaagaaag u 21  
<210> 492  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 492  
ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 493  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 493  
gagcccaaga aagugaaaga a 21  
<210> 494  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 494  
 agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 495  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 495  
 gcccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 496  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 496  
 cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 497  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 497

caagaaagug aaagaccauu a 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 498

gaaagugaaa gaccauugca a 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 499

aaagugaaag accauugcag a 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 500

ucacuggaaa ccacugccag a 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 501

acugccagaa agagaagugc u 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 502

cugccagaaa gagaagugcu u 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 503

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 504

agaaaagagaa gugcuuugag a 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 505  
 agugcuuuga gccucagcuu a 21  
 <210> 506  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 506  
 uuccacaaga augagauaug a 21  
 <210> 507  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 507  
 uccacaagaa ugagauaugg u 21  
 <210> 508  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 508

ccacaagaau gagauauggu a 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 509

aagaaugaga uaugguauag a 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 510

ugguauagaa cugagcaagc a 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 511

guauagaacu gagcaagcag a 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 512  
auagaacuga gcaagcagcu a 21

<210> 513  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 513  
ccagaugcca gugcaagggg a 21  
<210> 514  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 514  
gccagugcaa ggguccugau a 21

<210> 515  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 515  
cagugcaagg guccugauc a 21  
<210> 516  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 516  
 accaaggcaa gcugcuauga u 21

<210> 517  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 517  
 ccaaggcaag cugcuaugau a 21

<210> 518  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 518  
 aggcuucaug ucccacucau a 21

<210> 519  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 519

ggcuccgcaa gagucugucu u 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 520

gcuccgcaag agucugucuu a 21

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 521

ccgcaagagu cugucuucga u 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 522

guucgagggg gcugaagaau a 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 523

ggaaggcaag auuguguccc a 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 524

aggcaagauu gugucccauu a 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 525

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 526

aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 527  
 agugcuuuga aaaugcugag a 21  
 <210> 528  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 528  
 aguguugacu ccaagcucac cag 23  
  
 <210> 529  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 529  
 uaaaguguug acuccaagcu cac 23  
 <210> 530  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 530

aucgaaagug uugacuccaa gcu 23

<210> 531

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 531

aaucgaaagu guugacucca agc 23

<210> 532

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 532

uaagguggaa ucgaaagugu uga 23

<210> 533

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 533

uagcuuugua cuuaugcucc uug 23

<210> 534

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 534  
uucagcuuug uacuuaugcu ccu 23

<210> 535  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 535  
ugcucuucag cuuuguacuu aug 23  
<210> 536  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 536  
uugcucuuca gcuuuguacu uau 23

<210> 537  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 537  
uuugugggua cauuguggu aca 23  
<210> 538  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 538  
 uccuuguggg uacauuugug gua 23

<210> 539  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 539  
 uuucuugggc uccaaacagu auc 23

<210> 540  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 540  
 uuuucuuggg cuccaaacag uau 23

<210> 541  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 541



acuuuucuugg gcuccaaaca gua 23

<210> 542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 542

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 543

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 544

ugucuuucac uuucuugggc ucc 23

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 545

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 546

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 547

uaauggucuu ucacuuucuu ggg 23

<210> 548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 548

uugcaauggu cuuucacuuu cuu 23

<210> 549

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 549  
 ucugcaaugg ucuuucacuu ucu 23  
 <210> 550  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 550  
 ucuggcagug guuuccagug agg 23  
  
 <210> 551  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 551  
 agcacuucuc uuucuggcag ugg 23  
 <210> 552  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 552

aagcacuucu cuuucuggca gug 23

<210> 553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 553

uucaaagcac uucucuucu ggc 23

<210> 554

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 554

ucucuaagca cuucucuuc ugg 23

<210> 555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 555

uaagcugagg cucaaagcac uuc 23

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 556  
ucauauca uucuugugga aaa 23

<210> 557  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 557  
accuauauc auucuugugg aaa 23

<210> 558  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 558  
uaccuauacu cauucuugug gaa 23

<210> 559  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 559  
ucuauaccu auucuauucu ugu 23

<210> 560  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 560  
 ugcuggcuca guucuaauacc aua 23

<210> 561  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 561  
 ucugcuugcu caguucuaau cca 23

<210> 562  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 562  
 uagcugcuug cucaguucua uac 23

<210> 563  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 563

uacccuugca cuggcaucug gcc 23

<210> 564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 564

uaucaaggacc cuugcacugg cau 23

<210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 565

ugcaucagga cccuugcacu ggc 23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 566

aucauagcag cuugccuugg ugu 23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 567

uaucauagca gcuugccuug gug 23

<210> 568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 568

uauagaguggg acaugaagcc uag 23

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 569

aagacagacu cuugcggagc cgc 23

<210> 570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 570

uaagacagac ucuugcggag ccg 23

<210> 571

<211> 23



<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 571

aucgaagaca gacucuugcg gag 23

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 572

uauucuucag ccccccugaa cug 23

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 573

ugggacacaa ucuugccuuc cau 23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 574

uaaugggaca caaucuugcc uuc 23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 575

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 576

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 577

ucucagcauu uucaaagcac uuu 23

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 578  
gaggaaaauug acugcauga a 21

<210> 579  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 579  
cacguuuuau uccuugaagu a 21

<210> 580  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 580  
uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 581  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 581  
cuuucuauuu caagauugac a 21

<210> 582  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 582  
 aaccacaugu uccaaggaaa a 21

<210> 583  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 583  
 aaauaaaagaa gaaacaacug u 21

<210> 584  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 584  
 agaagaaaca acuguaaguc a 21

<210> 585  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 585

cgggauucag gaaaagaaca a 21

<210> 586

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 586

gggauucagg aaaagaaca a 21

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 587

ggauucagga aaagaacaag a 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 588

gauucaggaa aagaacaagg a 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 589

auucaggaaa agaacaaggg a 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 590

aaacaugaac gugaccaagg a 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 591

cacgaacaac agcauggucu u 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 592

ggucuugguc auggacauaa a 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 593

cuuggucaug gacauaaguu a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 594

uuggucaugg acauaaguuc a 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 595

ggucauggac auaaguuc aa 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 596

auggacauaa guucaaacu a 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 597

ggacauaagu ucaaacuuga u 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 598

cauaaguca aacuugauga u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 599

auaaguucac acuugaugau a 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 600  
uucaaacuug augaugaucu u 21

<210> 601  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 601  
ucaaacuuga ugaugaucuu a 21

<210> 602  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 602  
aacuugauga ugaucuugaa a 21

<210> 603  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 603  
guccuugacc auggacauaa a 21

<210> 604  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 604  
 gaccauggac auaagcauaa a 21

<210> 605  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 605  
 auggacauaa gcuaagcau a 21

<210> 606  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 606  
 gaauggaaa gacaaugguu a 21

<210> 607  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 607

gaaagcaciaa ugguuggaaa a 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 608

aagcacaug guuggaaaac a 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 609

augguuggaa aacagagcau u 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 610

gguuggaaaa cagagcauuu a 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 611

auuuggcaag cucuucugaa a 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 612

ucuucugaag acaguacuac a 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 613

cagagugaug acgauuggau a 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 614

cuuucuuua acccaauauc a 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 615  
 uuucauuuaa cccaauauca a 21  
 <210> 616  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 616  
 uuuaacccaa uaucagauuu u 21  
 <210> 617  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 617  
 uuaacccaau aucagauuuu a 21  
 <210> 618  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 618

guggcuaugg guauuucuuu a 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 619

uuucuuuau acuuuauuaa a 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 620

uucuuucaua cuuuauuaaa a 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 621

ucuuucauac uuuaauaaag u 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 622  
uucauacuuu auuaaaguau a 21

<210> 623  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 623  
uuuuuuuuuu guaucauuau a 21  
<210> 624  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 624  
uuuuuuuuuag uaucauuau a 21

<210> 625  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 625  
aaguaucaau auccucucu a 21  
<210> 626  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 626  
 cauguccag augaaaauau a 21

<210> 627  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 627  
 augaaaauau ccugauauaa u 21

<210> 628  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 628  
 ucuccacgga cugcauaaaa u 21

<210> 629  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 629



cacggacugc auaaaauugu a 21

<210> 630

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 630

cugcaauugg cuucucugau a 21

<210> 631

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 631

ugauaacaaa uauguaccuu a 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 632

uaccuuacaa cauaugucau a 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 633

uacaacauau gucaugaaau u 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 634

auucuuguca uucuuaauaa a 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 635

uucuugucau ucuuaauaaa a 21

<210> 636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 636

ucuugucauu cuuaauaaac u 21

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 637

auuugaaugu gugugaaaau a 21

<210> 638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 638

gaaugugugu gaaaauaagg a 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 639

auguguguga aaauaaggga a 21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 640

gugugugaaa auaaggaag u 21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 641

gugugaaaau aaggaaguc a 21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 642

ugugaaaaua aggaaguca a 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 643

gugaaaauaa gggaagucaa a 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 644  
aauaaggga gucaagagau u 21

<210> 645  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 645  
gggaagucag gagauuaau a 21

<210> 646  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 646  
uaaauugcaga acuaauuaau a 21

<210> 647  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 647  
uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 648  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 648  
 uacuugaagg aauaaaacgu guc 23

<210> 649  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 649  
 uuuugcaciaa uugaguaggu aaau 23

<210> 650  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 650  
 ugucaaucuu gaaaauagaaa guu 23

<210> 651  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 651

uuuuccuugg aacauguggu uuc 23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 652

acaguuguuu cuucuuuuau uuc 23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 653

ugacuuacag uuguuucuuc uuu 23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 654

uuguucuuuu ccugaauccc gcu 23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 655

uuuguucuuu uccugaaucc cgc 23

<210> 656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 656

ucuuguucuu uuccugaauc ccg 23

<210> 657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 657

uccuuguucu uuuccugaau ccc 23

<210> 658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 658

ucccuuguuc uuuuccugaa ucc 23

<210> 659

<211> 23



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 659  
 uccuugguca cguucauguu uau 23  
 <210> 660  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 660  
 aagaccaugc uguuguucgu guc 23  
  
 <210> 661  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 661  
 uuuauGUCCA ugaccaagac cau 23  
 <210> 662  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 662

uaacuuuangu ccaugaccaa gac 23

<210> 663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 663

ugaacuuuug uccaugacca aga 23

<210> 664

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 664

uuugaacuua uguccaugac caa 23

<210> 665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 665

uaaguuugaa cuuaugucca uga 23

<210> 666

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 666  
aucaaguuug aacuuauguc cau 23

<210> 667  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 667  
aucaucaagu uugaacuuau guc 23

<210> 668  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 668  
uaucaucaag uuugaacuua ugu 23

<210> 669  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 669  
aagaucauca ucaaguuuga acu 23

<210> 670  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 670  
 uaagaucauc aucaaguuug aac 23

<210> 671  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 671  
 uuucaagauc aucaucaagu uug 23

<210> 672  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 672  
 uuuauGUCCA uGUcaagga cau 23

<210> 673  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 673

uuuauuguua ugucuaugu caa 23

<210> 674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 674

uauuguuaugu cuuauugua ugg 23

<210> 675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 675

uaacauugu gcuuacauu cuu 23

<210> 676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 676

uuuuccaacc auuguguuu cca 23

<210> 677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 677

uguuuuuccaa ccuugugcu uuc 23

<210> 678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 678

aaugcucugu uuuccaacca uug 23

<210> 679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 679

uaaaugcucu guuuuccaac cau 23

<210> 680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 680

uuucagaaga gcuugccaaa ugc 23

<210> 681

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 681  
 uguaguacug ucuucagaag agc 23  
 <210> 682  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 682  
 uauccaaucg ucaucacucu gua 23  
 <210> 683  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 683  
 ugauauuggg uuaaaugaaa ggc 23  
 <210> 684  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 684

uugauauugg guuaaaugaa agg 23

<210> 685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 685

aaaaucugau auuggguuaa aug 23

<210> 686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 686

uaaaaucuga uauuggguua aau 23

<210> 687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 687

uaaagaaaua ccgauagcca cuu 23

<210> 688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 688  
uuuaauaaag uaugaaagaa aua 23

<210> 689  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 689  
uuuuauaaa guaugaaaga aaau 23

<210> 690  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 690  
acuuuauaa aguaugaaag aaa 23

<210> 691  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 691  
uauacuuuua uaaaguaaga aag 23

<210> 692  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 692  
 uauauugaua cuuuauaaa gua 23

<210> 693  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 693  
 ugauauugau acuuauaaa agu 23

<210> 694  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 694  
 uagagaggga uauugauacu uua 23

<210> 695  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 695

uauauuuuca ucuggacaau gga 23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 696

auuauaucag gauauuuuca ucu 23

<210> 697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 697

auuuuauugca guccguggag acu 23

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 698

uacaauuuua ugcaguccgu gga 23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 699

uaucaagagaa gccaaauugca gca 23

<210> 700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 700

uaagguacau auuuguuauac aga 23

<210> 701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 701

uaugacauau guuguaaggu aca 23

<210> 702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 702

aaaaucauga cauauguugu aag 23

<210> 703

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 703  
 uuuauuaaga augacaagaa ucu 23  
 <210> 704  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 704  
 uuuuauuaag aaugacaaga auc 23  
 <210> 705  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 705  
 aguuuauuaa gaaugacaag aaau 23  
 <210> 706  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 706

uauuuucaca cacaucaaa uac 23

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 707

uccuuauuuu cacacacauu caa 23

<210> 708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 708

uucccuuuuu uucacacaca uuc 23

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 709

acuucccuua uuuucacaca cau 23

<210> 710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 710  
ugacuucccu uauuuucaca cac 23

<210> 711  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 711  
uugacuuccc uuauuuucac aca 23

<210> 712  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 712  
uuugacuucc cuuauuuuca cac 23

<210> 713  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 713  
aaucucuuga cuucccuau uuu 23

<210> 714  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 714  
 uauuuuauuc cuugacuucc cuu 23

<210> 715  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 715  
 uauuuauaag uucagcauuu aa 23

<210> 716  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 716  
 gaggaauuug acugcaauga a 21

<210> 717  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 717



cacguuuuau uccuucaga a 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 718

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 719

cuuucuauuu caagauugac a 21

<210> 720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 720

aaccacaugu uccaaggaaa a 21

<210> 721

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 721

aauaaaagaa gaaacaacug u 21

<210> 722

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 722

agaagaaaca acuguaaguc a 21

<210> 723

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 723

cgggauucag gaaaagaaca a 21

<210> 724

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 724

gggauucagg aaaagaacaa a 21

<210> 725

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 725  
 ggauucagga aaagaacaag a 21  
 <210> 726  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 726  
 gauucaggaa aagaacaagg a 21  
 <210> 727  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 727  
 auucaggaaa agaacaaggg a 21  
 <210> 728  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 728

aaacaugaac gugaccaagg a 21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 729

cacgaacaac agcauggucu u 21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 730

ggucuugguc auggacauaa a 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 731

cuuggucaug gacauaaguu a 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 732  
uuggucaugg acauaaguuc a 21

<210> 733  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 733  
ggucauggac auaaguuc aa 21  
<210> 734  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 734  
auggacauaa guucaaacuu a 21

<210> 735  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 735  
ggacauaagu ucaaacuuga u 21  
<210> 736  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 736  
 cauaaguuca aacuugauga u 21

<210> 737  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 737  
 auaaguucaa acuugaugau a 21

<210> 738  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 738  
 uucaaacuug augaugaucu u 21

<210> 739  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 739

ucaaacuuga ugaugaucuu a 21

<210> 740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 740

aacuugauga ugaucuugaa a 21

<210> 741

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 741

guccuugacc auggacauaa a 21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 742

gaccauggac auaagcauaa a 21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 743

auggacauaa gcauaagcau a 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 744

gaauggaaag cacaaugguu a 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 745

gaaagcaciaa ugguuggaaa a 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 746

aagcacaug guuggaaaac a 21

<210> 747

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 747  
 augguuggaa aacagagcau u 21  
 <210> 748  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 748  
 gguuggaaaa cagagcauuu a 21  
 <210> 749  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 749  
 auuuggcaag cucuucugaa a 21  
 <210> 750  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 750

ucuucugaag acaguacuac a 21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 751

cagagugaug acgauuggau a 21

<210> 752

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 752

cuuucuuua acccauauac a 21

<210> 753

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 753

uuucauuuaa cccaauauca a 21

<210> 754

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 754  
uuuaacccaa uaucagauuu u 21

<210> 755  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 755  
uuuacccaau aucagauuuu a 21

<210> 756  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 756  
guggcuaugg guauuucuuu a 21

<210> 757  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 757  
uuucuuucau acuuuauuaa a 21

<210> 758  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 758  
 uucuuucaua cuuuauuaaa a 21

<210> 759  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 759  
 uucuuucauac uuuaauaaag u 21

<210> 760  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 760  
 uucauacuuu auuaaaguau a 21

<210> 761  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 761

cuuuuuuuuu guaucaauau a 21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 762

uuuuuuuuuag uaucaauauc a 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 763

aaguaucaau auccucucu a 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 764

cauguccag augaaaauau a 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 765

augaaaaauu ccugauauaa u 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 766

ucuccacgga cugcauaaaa u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 767

cacggacugc auaaaauugu a 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 768

cugcaauugg cuucucugau a 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 769  
 ugauaacaaa uauguaccuu a 21  
 <210> 770  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 770  
 uaccuuacaa cauaugucau a 21  
 <210> 771  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 771  
 uacaacauau gucaugaauu u 21  
 <210> 772  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 772

auucuuguca uucuuaauaa a 21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 773

uucuugucau ucuuaauaaa a 21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 774

ucuugucauu cuuaauaaac u 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 775

auuugaaugu gugugaaaau a 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 776  
gaaugugugu gaaaauaagg a 21

<210> 777  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 777  
auguguguga aaauaaggga a 21

<210> 778  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 778  
gugugugaaa auaagggaag u 21

<210> 779  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 779  
gugugaaaau aagggaaguc a 21

<210> 780  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 780  
 ugugaaaaua aggaaguca a 21

<210> 781  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 781  
 gugaaaaua gggaagucaa a 21

<210> 782  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 782  
 aaauaggga gucaagagau u 21

<210> 783  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 783

gggaagucac gagauuaau a 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 784

uaaauugcaga acuaauuaau a 21

<210> 785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 785

uucauugcag ucaauuuuccu cgg 23

<210> 786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 786

uacuugaagg aaauaaacgu guc 23

<210> 787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 787

uuuugcaciaa uugaguaggu aa

<210> 788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 788

ugucaaucuu gaaauagaaa guu

<210> 789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 789

uuuuccuugg aacauguggu uuc

<210> 790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 790

acaguuguuu cuucuuuuau uuc

<210> 791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 791

ugacuuacag uuguuucuuu 23

<210> 792

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 792

uuguucuuuu ccugaauccc gcu 23

<210> 793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 793

uuuguucuuu uccugaaucc cgc 23

<210> 794

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 794

ucuuguucuu uuccugaauc ccg 23

<210> 795

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 795

uccuuguucu uuuccugaau ccc 23

<210> 796

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 796

ucccuuguuc uuuuccugaa ucc 23

<210> 797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 797

uccuugguca cguucauguu uau 23

<210> 798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 798  
aagaccaugc uguuguucgu guc 23

<210> 799  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 799  
uuuauGUCCA uGACCAAGAC CAU 23  
<210> 800  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 800  
uaacuuauGU cCAUGACCAa GAC 23

<210> 801  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 801  
UGAACUUAUG UCcAUGACCA AGA 23  
<210> 802  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 802  
 uuugaacuua uguccaugac caa 23

<210> 803  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 803  
 uaaguuugaa cuuaugucca uga 23

<210> 804  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 804  
 aucaaguuug aacuuauuguc cau 23

<210> 805  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 805



aucaucaagu uugaacuuau guc 23

<210> 806

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 806

uaucaucaag uuugaacuua ugu 23

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 807

aagaucauca ucaaguuuga acu 23

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 808

uaagaucauc aucaaguug aac 23

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 809

uuucaagauc aucaucaagu uug 23

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 810

uuuauGUCCA uGUCCAagga cau 23

<210> 811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 811

uuuauGCUUA uGUCCAUGGU caa 23

<210> 812

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 812

uaugCUUAUG CUUAUGUCCA ugg 23

<210> 813

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 813

uaaccaugu gcuuccau cuu 23

<210> 814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 814

uuuccaacc augugcuu cca 23

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 815

uguuuuccaa ccauugugcu uuc 23

<210> 816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 816

aaugcucugu uuuccaacca uug 23

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 817

uaaauugcucu guuuuccaac cau 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 818

uuucagaaga gcuugccaaa ugc 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 819

uguaguacug ucuucagaag agc 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 820  
uaucacaaucg ucaucacucu gua 23

<210> 821  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 821  
ugauauuggg uuaaaugaaa ggc 23  
<210> 822  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 822  
uugauauugg guuaaaugaa agg 23

<210> 823  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 823  
aaaaucugau auuggguuaa aug 23  
<210> 824  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 824  
 uaaaaucuga uauuggguua aau 23

<210> 825  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 825  
 uaaagaaaua ccgauagcca cuu 23

<210> 826  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 826  
 uuuaauaaag uaugaaagaa aua 23

<210> 827  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 827

uuuuuauaaa guaugaaaga aa 23

<210> 828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 828

acuuuauaaa aguaugaaag aaa 23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 829

uauacuuuuaa uaaaguauga aag 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 830

uauauugaua cuuuauaaaa gua 23

<210> 831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 831

ugauauugau acuuuaauaa agu 23

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 832

uagagaggga uauugauacu uua 23

<210> 833

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 833

uauauuuuca ucuggacaau gga 23

<210> 834

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 834

auuauaucag gauauuuuca ucu 23

<210> 835

<211> 23



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 835  
 auuuuauugca guccguggag acu 23  
 <210> 836  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 836  
 uacaauuuua ugcaguccgu gga 23  
 <210> 837  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 837  
 uaucagagaa gccaaauugca gca 23  
 <210> 838  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 838

uaagguacau auuuguuauac aga 23

<210> 839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 839

uaugacauau guuguaaggu aca 23

<210> 840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 840

aaaaucauga cauauguugu aag 23

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 841

uuuauuaaga augacaagaa ucu 23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 842  
uuuuuuuag aaugacaaga auc 23

<210> 843  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 843  
aguuuuuuaa gaaugacaag aau 23

<210> 844  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 844  
uauuuucaca cacaucaaa uac 23

<210> 845  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 845  
uccuuuuuu cacacacauu caa 23

<210> 846  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 846  
 uucccuuauu uucacacaca uuc 23

<210> 847  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 847  
 acuucccuua uuuuacacaca cau 23

<210> 848  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 848  
 ugacuucccu uauuuucaca cac 23

<210> 849  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 849

uugacuuccc uuauuuuacac aca 23

<210> 850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 850

uuugacuucc cuuauuuuca cac 23

<210> 851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 851

aaucucuuga cuucccuuau uuu 23

<210> 852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 852

uauuuuauucu cuugacuucc cuu 23

<210> 853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 853

uaauaauaag uucagcauuu aaau 23

<210> 854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 854

aaucacaaau auucacaaa a 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 855

aaucacaaau auucacaaa a 21

<210> 856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 856

aaucacaaau auucacaaa a 21

<210> 857

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 857  
 accaaagucg cugaguacau a 21  
 <210> 858  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 858  
 accaaagucg cugaguacau a 21  
  
 <210> 859  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 859  
 accaaagucg cugaguacau a 21  
 <210> 860  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 860

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 861

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 862

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 863

uuuuguagaa uuuuuggau uuc 23

<210> 864

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 864  
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 865  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 865  
uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 866  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 866  
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 867  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 867  
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 868  
<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 868  
 uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 869  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 869  
 aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 870  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 870  
 aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 871  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 871

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 872

aaucacaaaau auucuacaaa a 21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 873

aaucacaaaau auucuacaaa a 21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 874

aaucacaaaau auucuacaaa a 21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 875

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 876

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 877

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 877

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 878

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 879

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 879  
 guggucauca aaauagugcu u 21  
 <210> 880  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 880  
 guggucauca aaauagugcu u 21  
  
 <210> 881  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 881  
 uuuuguagaa uuuuuggau uuc 23  
 <210> 882  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 882

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 883

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 884

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 885

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 886  
uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 887  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 887  
aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 888  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 888  
aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 889  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 889  
aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 890  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 890  
 aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 891  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 891  
 aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 892  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 892  
 aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 893  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 893



agcccaagaa agugaaagac a 21

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 894

aaauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 895

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 895

aaauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 896

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 897

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 897

cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 898

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 899

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 900

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 901

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 901  
 ugucuuucac uuucuugggc ucc 23  
 <210> 902  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 902  
 acguuuucaa agcacuuuau uga 23  
 <210> 903  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 903  
 acguuuucaa agcacuuuau uga 23  
 <210> 904  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 904

uucaaagcac uucucuucuu ggc 23

<210> 905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 905

uucaaagcac uucucuucuu ggc 23

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 906

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 907

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 908  
aacucaauaa agugcuuga a 21

<210> 909  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 909  
agcccaagaa agugaaagac a 21  
<210> 910  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 910  
aauaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 911  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 911  
aauaaagugc uuugaaaacg u 21  
<210> 912  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 912  
 cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 913  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 913  
 cagaaagaga agugcuuuga a 21

<210> 914  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 914  
 uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 915  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 915

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 916

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 916

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 917

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 917

ugucuuuac uuucugggc ucc 23

<210> 918

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 918

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 919

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 919

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 920

uucaaagcac uucucuuuu ggc 23

<210> 921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 921

uucaaagcac uucucuuuu ggc 23

<210> 922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 922

gaggaaaauug acugcaauga a 21

<210> 923

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 923  
 gaggaauug acugcauga a 21  
 <210> 924  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 924  
 gaggaauug acugcauga a 21  
  
 <210> 925  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 925  
 uaccuacua auugugcaaa a 21  
 <210> 926  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 926

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 927

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 928

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 928

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 929

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 929

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 930

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 930  
uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 931  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 931  
uuuugcaca uugaguaggu aa 23

<210> 932  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 932  
uuuugcaca uugaguaggu aa 23

<210> 933  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 933  
uuuugcaca uugaguaggu aa 23

<210> 934  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 934  
 gaggaauug acugcauga a 21

<210> 935  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 935  
 gaggaauug acugcauga a 21

<210> 936  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 936  
 gaggaauug acugcauga a 21

<210> 937  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 937

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 938

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 939

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 940

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 941

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 942

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 943

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 943

uuuugcaca uugaguaggu aa 23

<210> 944

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 944

uuuugcaca uugaguaggu aa 23

<210> 945

<211> 23

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 945  
 uuuugcaca uugaguaggu aaau 23  
 <210> 946  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 946  
 gacuccugga uaggcagcu 19  
 <210> 947  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 947  
 uaggcagcug gaccaacga 19  
 <210> 948  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 948

accaacggac ggaugccau 19

<210> 949

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 949

augccaugag ggcucugcu 19

<210> 950

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 950

gcucugcugc uccuggggu 19

<210> 951

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 951

uccugggguu ccugcuggu 19

<210> 952

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 952  
cugcugguga gcuuggagu 19

<210> 953  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 953  
cuuggaguca acacuuuca 19

<210> 954  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 954  
acuuucgauu ccaccuuga 19

<210> 955  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 955  
ccaccuuggg aagccccca 19

<210> 956  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 956  
 gcccccaagg agcauaagu 19

<210> 957  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 957  
 cauaaguaca aagcugaaa 19

<210> 958  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 958  
 aagcugaaga gcacacagu 19

<210> 959  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 959

acacagucgu ucucacugu 19

<210> 960

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 960

uucucacugu caccgggga 19

<210> 961

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 961

accggggagc ccugccacu 19

<210> 962

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 962

ugccacuucc ccuuccagu 19

<210> 963

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 963

uuccaguacc accggcaga 19

<210> 964

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 964

accggcagcu guaccacaa 19

<210> 965

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 965

uaccacaaau guaccacaa 19

<210> 966

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 966

uaccacaaag ggccggcca 19

<210> 967

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 967  
 gccggccagg ccucagca 19  
 <210> 968  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 968  
 cucagcccug gugucuaa 19  
  
 <210> 969  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 969  
 ugugcuacca cccccaacu 19  
 <210> 970  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 970

acccccaacu uugaucaga 19

<210> 971

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 971

aucaggacca gcgauggga 19

<210> 972

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 972

agcgaugggg auacuguuu 19

<210> 973

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 973

uacuguuugg agccaaga 19

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 974  
ccaagaaagu gaaagacca 19

<210> 975  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 975  
aaagaccacu gcagcaaac 19

<210> 976  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 976  
ugcagcaaac acagcccu 19

<210> 977  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 977  
agccccugcc agaaaggaa 19

<210> 978  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 978  
 agaaaggagg gaccugugu 19

<210> 979  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 979  
 accuguguga acaugccaa 19

<210> 980  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 980  
 augccaagcg gccccacu 19

<210> 981  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 981



gccccacug ucucuguca 19

<210> 982

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 982

caccucacug gaaaccacu 19

<210> 983

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 983

aaccacugcc agaaagaga 19

<210> 984

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 984

cagaaagaga agugcuuua 19

<210> 985

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 985

ugcuuugagc cucagcuua 19

<210> 986

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 986

cagcuucucc gguuuuua 19

<210> 987

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 987

cgguuuuucc acaagaaua 19

<210> 988

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 988

caagaaugag auaugguau 19

<210> 989

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 989  
 uaugguauag aacugagca 19  
 <210> 990  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 990  
 ugagcaagca gcuguggca 19  
  
 <210> 991  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 991  
 gcuguggcca gaugccagu 19  
 <210> 992  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 992

augccagugc aaggguccu 19

<210> 993

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 993

aaggguccug augccacu 19

<210> 994

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 994

ugccacugc cagcggcua 19

<210> 995

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 995

cggcuggcca gccagccu 19

<210> 996

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 996  
agccaggccu gccgcacca 19

<210> 997  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 997  
cgcaccaacc cgugccuca 19

<210> 998  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 998  
ugccuccaug ggggucgcu 19

<210> 999  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 999  
ggggucgcug ccuagaggu 19

<210> 1000  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1000  
 cuagaggugg agggccaca 19

<210> 1001  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1001  
 agggccaccg ccugugcca 19

<210> 1002  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1002  
 ugugccacug cccggugga 19

<210> 1003  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1003

cggugggcua caccggaga 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1004

accggagccu ucugcgaca 19

<210> 1005

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1005

uucugcgacg uggacacca 19

<210> 1006

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1006

gacaccaagg caagcugcu 19

<210> 1007

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1007

caagcugcua ugauggcca 19

<210> 1008

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1008

gauggccgcg ggcucagcu 19

<210> 1009

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1009

ucagcuaccg cggccugga 19

<210> 1010

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1010

cggccuggcc aggaccaca 19

<210> 1011

<211> 19



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1011  
 aggaccacgc ucucgggua 19  
 <210> 1012  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1012  
 ucgggugcgc ccugucaga 19  
 <210> 1013  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1013  
 cugucagccg ugggccuca 19  
 <210> 1014  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1014

ugggccucgg aggccaccu 19

<210> 1015

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1015

ccaccuaccg gaacugaa 19

<210> 1016

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1016

aacgugacug ccgagcaaa 19

<210> 1017

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1017

cgagcaagcg cggaacuga 19

<210> 1018

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1018  
cggaacuggg gacugggca 19

<210> 1019  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1019  
gacugggcgg ccacgccuu 19

<210> 1020  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1020  
acgccuucug ccggaacca 19

<210> 1021  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1021  
cggaaccggg acaacgaca 19

<210> 1022  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1022  
 aacgacaucc gcccguggu 19

<210> 1023  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1023  
 gcccguggug cuucgugcu 19

<210> 1024  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1024  
 uucgugcuga accgcgaca 19

<210> 1025  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1025

accgcgaccg gcugagcua 19

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1026

cugagcuggg aguacugca 19

<210> 1027

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1027

uacugcgacc uggcacagu 19

<210> 1028

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1028

uggcacagug ccagacca 19

<210> 1029

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1029

agacccaac ccaggcgga 19

<210> 1030

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1030

aggcggcgcc uccgacca 19

<210> 1031

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1031

uccgaccccg gugucccu 19

<210> 1032

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1032

ugucccuag gcuucaugu 19

<210> 1033

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1033  
 uucauguccc acucaugca 19  
 <210> 1034  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1034  
 acucaugccc gcgcagcca 19  
 <210> 1035  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1035  
 cgcagccggc accgccgaa 19  
 <210> 1036  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1036

accgccgaag ccucagcca 19

<210> 1037

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1037

ucagcccacg acccgaca 19

<210> 1038

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1038

accgggaccc cgccucagu 19

<210> 1039

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1039

ccucaguccc agaccccga 19

<210> 1040

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1040  
agaccccgagg agccuugca 19

<210> 1041  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1041  
ccuugccggc gaagcggga 19  
<210> 1042  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1042  
aagcgggagc agccgccuu 19

<210> 1043  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1043  
agccgccuuc ccugaccaa 19  
<210> 1044  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1044  
 ugaccaggaa cggccacu 19

<210> 1045  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1045  
 cggccacug agcugcgga 19

<210> 1046  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1046  
 ugcgggcagc ggcuccga 19

<210> 1047  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1047

cggcuccgca agagucugu 19

<210> 1048

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1048

agucugucuu cgaugacca 19

<210> 1049

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1049

cgaugacccg cgucguuga 19

<210> 1050

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1050

ucguuggcgg gcuggugga 19

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1051

ugguggcgcu acgcgggga 19

<210> 1052

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1052

uacgcggggc gcacccua 19

<210> 1053

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1053

accccuacau cgccgcgu 19

<210> 1054

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1054

gccgcgcugu acuggggca 19

<210> 1055

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1055

cuggggccac aguuucuga 19

<210> 1056

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1056

uuucugcgcc ggcagccua 19

<210> 1057

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1057

cggcagccuc aucgcccga 19

<210> 1058

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1058

ucgccccug cugggugcu 19

<210> 1059

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1059

ugggugcuga cggccgcua 19

<210> 1060

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1060

gccgcucacu gccugcaga 19

<210> 1061

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1061

cugcaggacc ggcccgcaa 19

<210> 1062

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1062  
ggcccgccacc cgaggauca 19

<210> 1063  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1063  
cgaggaucaug acgguggua 19

<210> 1064  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1064  
guggugcucg gccaggaaa 19

<210> 1065  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1065  
gccaggaacg ccguaacca 19

<210> 1066  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1066  
 cguaaccaca gcugugaga 19

<210> 1067  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1067  
 ugugagccgu gccagacgu 19

<210> 1068  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1068  
 ugccagacgu uggccguga 19

<210> 1069  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1069



gccgugcgcu ccuaccgcu 19

<210> 1070

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1070

uaccgcuugc acgaggccu 19

<210> 1071

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1071

acgaggccuu cucgcccgu 19

<210> 1072

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1072

ucgcccguca gcuaccaga 19

<210> 1073

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1073

cuaccagcac gaccuggcu 19

<210> 1074

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1074

accuggcucu guugcgccu 19

<210> 1075

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1075

uugcgccuuc aggaggaua 19

<210> 1076

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1076

gaggaugcgg acggcagcu 19

<210> 1077

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1077  
 acggcagcug cgcgccuccu 19  
 <210> 1078  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1078  
 cgcuccuguc gccuuacgu 19  
  
 <210> 1079  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1079  
 ccuuacguuc agccggugu 19  
 <210> 1080  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1080

agccggugug ccugccaaa 19

<210> 1081

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1081

ugccaagcgg cgccgcgca 19

<210> 1082

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1082

gcgccgcgcg acccuccga 19

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1083

cccuccgaga ccacgcucu 19

<210> 1084

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1084  
cg cucugcca gguggccga 19

<210> 1085  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1085  
agguggccgg cuggggcca 19  
<210> 1086  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1086  
uggggccacc aguucgaga 19

<210> 1087  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1087  
uucgaggggg cgagggaau 19  
<210> 1088  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1088  
 cggaggaaua ugccagcuu 19

<210> 1089  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1089  
 cagcuuccug caggaggca 19

<210> 1090  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1090  
 aggaggcgca gguaccguu 19

<210> 1091  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1091

agguaccguu ccucuccu 19

<210> 1092

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1092

cucucccugg agcgugcu 19

<210> 1093

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1093

cgugcugcag ccccgaca 19

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1094

ccggacgugc acggauccu 19

<210> 1095

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1095

cggauccucc auccuccca 19

<210> 1096

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1096

cauccucccc ggcaugcua 19

<210> 1097

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1097

caugcucugc gcaggguaa 19

<210> 1098

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1098

agggauccuc gagggcgga 19

<210> 1099

<211> 19



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1099  
 gagggcggca ccgaugcgu 19  
 <210> 1100  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1100  
 gaugcgugcc agggugauu 19  
 <210> 1101  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1101  
 agggugauuc cggaggcca 19  
 <210> 1102  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1102

cggaggcccg cuggugugu 19

<210> 1103

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1103

ggugugugag gaccaagcu 19

<210> 1104

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1104

ccaagcugca gagcgccga 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1105

agagcgccgg cucaccua 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1106  
ucacccugca aggcaucau 19

<210> 1107  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1107  
ggcaucauca gcuggggau 19

<210> 1108  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1108  
cuggggaucg ggcuguggu 19

<210> 1109  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1109  
uguggugacc gcaacaaga 19

<210> 1110  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1110  
 caacaagcca ggcgucuaa 19

<210> 1111  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1111  
 aggcgucuaac accgaugua 19

<210> 1112  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1112  
 gauguggccu acuaccuga 19

<210> 1113  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1113

uacuaccugg ccuggauca 19

<210> 1114

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1114

cuggauccgg gagcacaca 19

<210> 1115

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1115

agcacaccgu uuccugauu 19

<210> 1116

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1116

uccugauugc ucagggacu 19

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1117

cagggacuca ucuuucccu 19

<210> 1118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1118

uuucccuccu uggugauua 19

<210> 1119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1119

uggugauucc gcagugaga 19

<210> 1120

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1120

agugagagag uggcuggga 19

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1121  
 gcuggggc au ggaaggcaa 19  
 <210> 1122  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1122  
 uggaaggcaa gauugugua 19  
  
 <210> 1123  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1123  
 uuugugucca uucccccaa 19  
 <210> 1124  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1124

ucccccagug cggccagcu 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1125

gccagcuccg cgccaggau 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1126

gccaggaugg cgccaggaaa 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1127

gcaggaacuc aaauaagua 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1128  
aauaaaagugc uuugaaaau 19

<210> 1129  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1129  
uugaaaaugc ugagaaaaa 19

<210> 1130  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1130  
agcugccuau ccaggaguc 19

<210> 1131  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1131  
ucguuggucc agcugccua 19

<210> 1132  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1132  
 auggcauccg uccguuggu 19

<210> 1133  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1133  
 agcagagccc ucauggcau 19

<210> 1134  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1134  
 accccaggag cagcagagc 19

<210> 1135  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1135

accagcagga accccagga 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1136

acuccaagcu caccagcag 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1137

ugaaaguguu gacuccaag 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1138

ucaaggugga aucgaaagu 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1139

ugggggcuuc ccaaggugg 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1140

acuaugcuc cuugggggc 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1141

uuucagcuuu guacuaug 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1142

acugugucu cuucagcuu 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1143  
 acagugagaa cgacugugu 19  
 <210> 1144  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1144  
 uccccgguga cagugagaa 19  
  
 <210> 1145  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1145  
 aguggcaggg cuccccggu 19  
 <210> 1146  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1146

acuggaaggg gaaguggca 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1147

ucugccggug guacuggaa 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1148

uugugguaca gcugccggu 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1149

ugugguaca uuuguggua 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1150  
uggccggccc uugugggua 19

<210> 1151  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1151  
ugcugagggc cuggccggc 19

<210> 1152  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1152  
uuagcacacc agggcugag 19

<210> 1153  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1153  
aguugggggu gguagaca 19

<210> 1154  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1154  
 ucugaucaaa guugggggu 19

<210> 1155  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1155  
 ucccaucgcu gguccugau 19

<210> 1156  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1156  
 aaacaguauc cccaucgcu 19

<210> 1157  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1157



ucuugggcuc caaacagua 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1158

uggucuuuca cuuucugg 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1159

guuugcugca guggucuuu 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1160

aggggcugug uuugcugca 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1161

uuccuuucug gcaggggcu 19

<210> 1162

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1162

acacaggucc cuccuuucu 19

<210> 1163

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1163

uuggcauguu cacacaggu 19

<210> 1164

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1164

agugggggcc gcuuggcau 19

<210> 1165

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1165  
 ugacagagac agugggggc 19  
 <210> 1166  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1166  
 agugguuucc agugaggug 19  
  
 <210> 1167  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1167  
 ucucuuucug gcagugguu 19  
 <210> 1168  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1168

uaaagcacuu cucuuucug 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1169

uaagcugagg cucaaagca 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1170

ugaaaaaccg gagaagcug 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1171

uauucuugug gaaaaaccg 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1172  
auaccgauauc ucauucuug 19

<210> 1173  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1173  
ugcucaguuc uauaccaua 19

<210> 1174  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1174  
ugccacagcu gcuugcuca 19

<210> 1175  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1175  
acuggcaucu ggccacagc 19

<210> 1176  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1176  
 aggacccuug cacuggcau 19

<210> 1177  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1177  
 agugggcauc aggacccuu 19

<210> 1178  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1178  
 uagccgcugg cagugggca 19

<210> 1179  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1179

aggccuggcu ggccagccg 19

<210> 1180

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1180

uggugcggca ggccuggcu 19

<210> 1181

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1181

ugaggcacgg guuggugcg 19

<210> 1182

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1182

agcgaccccc auggaggca 19

<210> 1183

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1183

accucuaggc agcgacccc 19

<210> 1184

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1184

uguggcccuc caccucuag 19

<210> 1185

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1185

uggcacaggc gguggcccu 19

<210> 1186

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1186

uccaccgggc aguggcaca 19

<210> 1187

<211> 19



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1187  
 ucuccggugu agcccaccg 19  
 <210> 1188  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1188  
 ugucgcagaa ggcuccggu 19  
  
 <210> 1189  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1189  
 ugguguccac gucgagaa 19  
 <210> 1190  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1190

agcagcuugc cuugguguc 19

<210> 1191

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1191

uggccaucau agcagcuug 19

<210> 1192

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1192

agcugagccc gcggccauc 19

<210> 1193

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1193

uccaggccgc gguagcuga 19

<210> 1194

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1194  
ugugguccug gccaggccg 19

<210> 1195  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1195  
uacccgagag cgugguccu 19

<210> 1196  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1196  
ucugacaggg cgcacccga 19

<210> 1197  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1197  
ugaggccac ggcugacag 19

<210> 1198  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1198  
 agguggccuc cgaggcca 19

<210> 1199  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1199  
 uucacguucc gguaggugg 19

<210> 1200  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1200  
 uuugcucggc agucacguu 19

<210> 1201  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1201

ucaguuccgc gcuugcucg 19

<210> 1202

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1202

ugcccagucc ccaguuccg 19

<210> 1203

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1203

aaggcguggc cgcccaguc 19

<210> 1204

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1204

ugguuccggc agaaggcgu 19

<210> 1205

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1205

ugucguuguc cgguuuccg 19

<210> 1206

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1206

accacgggcg gaugucguu 19

<210> 1207

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1207

agcacgaagc accacgggc 19

<210> 1208

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1208

ugucgcgguu cagcacgaa 19

<210> 1209

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1209  
 uagcucagcc ggucgcggu 19  
 <210> 1210  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1210  
 ugcaguacuc ccagcucag 19  
 <210> 1211  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1211  
 acugugccag gucgagua 19  
 <210> 1212  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1212

ugggucuggc acugugcca 19

<210> 1213

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1213

uccgccuggg uggggucu 19

<210> 1214

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1214

ugggucggag gcgccccu 19

<210> 1215

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1215

aggggacacc ggggucgga 19

<210> 1216

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1216  
acaugaagcc uaggggaca 19

<210> 1217  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1217  
ugcaugagug ggacaugaa 19

<210> 1218  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1218  
uggcugcgcg ggcaugagu 19

<210> 1219  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1219  
uucggcggug ccggcugcg 19

<210> 1220  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1220  
 uggcugaggc uucggcggu 19

<210> 1221  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1221  
 uguccggguc gugggcuga 19

<210> 1222  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1222  
 acugaggcgg gguccgggu 19

<210> 1223  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1223

ucggggucug ggacugagg 19

<210> 1224

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1224

ugcaaggcuc ccggggucu 19

<210> 1225

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1225

ucccgcuucg ccggcaagg 19

<210> 1226

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1226

aaggcggcug cucccgcuu 19

<210> 1227

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1227

uuggucaggg aagcgccgu 19

<210> 1228

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1228

agugggccgu uccugguca 19

<210> 1229

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1229

uccgcagcuc agugggccg 19

<210> 1230

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1230

ugcggagccg cugccccga 19

<210> 1231

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1231  
 acagacucuu gcggagccg 19  
 <210> 1232  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1232  
 uggucaucga agacagacu 19  
  
 <210> 1233  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1233  
 ucaacgacgc gggucaucg 19  
 <210> 1234  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1234

uccaccagcc cgccaacga 19

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1235

uccccgcgua gcgccacca 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1236

uaggggugcg cccgcgua 19

<210> 1237

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1237

agcgcggcga uguaggggu 19

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1238  
ugccccagua cagcgcggc 19

<210> 1239  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1239  
ucagaaacug uggccccag 19  
<210> 1240  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1240  
uaggcugccg ggcagaaa 19

<210> 1241  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1241  
uggggcgaug aggcugccg 19  
<210> 1242  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1242  
 agcaccagc agggggcga 19

<210> 1243  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1243  
 uagcgccgu cagcaccca 19

<210> 1244  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1244  
 ucugcaggca gugagcggc 19

<210> 1245  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1245



uugcgggccg guccugcag 19

<210> 1246

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1246

agauccucgg gugcgggcc 19

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1247

uaccaccguc agauccucg 19

<210> 1248

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1248

uuuccuggcc gagcaccac 19

<210> 1249

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1249

ugguuacggc guuccuggc 19

<210> 1250

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1250

ucucacagcu gugguuacg 19

<210> 1251

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1251

acgucuggca cggcucaca 19

<210> 1252

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1252

ucacggccaa cgucuggca 19

<210> 1253

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1253  
 agcggguagga gcgcacggc 19  
 <210> 1254  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1254  
 aggccucgug caagcggua 19  
  
 <210> 1255  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1255  
 acgggcgaga aggccucgu 19  
 <210> 1256  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1256

ucugguagcu gacgggcga 19

<210> 1257

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1257

agccaggucg ugcugguag 19

<210> 1258

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1258

aggcgcaaca gagccaggu 19

<210> 1259

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1259

uauccuccug aaggcgcaa 19

<210> 1260

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1260  
agcugccguc cgcauccuc 19

<210> 1261  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1261  
aggagcgcgc agcugccgu 19

<210> 1262  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1262  
acguaaggcg acaggagcg 19

<210> 1263  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1263  
acaccggcug aacguaagg 19

<210> 1264  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1264  
 uuuggcaggc acaccggcu 19

<210> 1265  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1265  
 ugcgcggcgc cguuggca 19

<210> 1266  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1266  
 ucggaggguc gcgcggcgc 19

<210> 1267  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1267

agagcguggu cucggaggg 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1268

ucggccaccu ggcagagcg 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1269

uggccccagc cggccaccu 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1270

ucucgaacug guggcccca 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1271

auuccuccgc cccucgaa 19

<210> 1272

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1272

aagcuggcau auuccuccg 19

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1273

ugccuccugc aggaagcug 19

<210> 1274

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1274

aacgguaccu gcgccuccu 19

<210> 1275

<211> 19



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1275  
 agggagagga acgguaccu 19  
 <210> 1276  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1276  
 agcagcguc caggagag 19  
 <210> 1277  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1277  
 uguccggggc ugagcagcg 19  
 <210> 1278  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1278

aggauccgug cacguccgg 19

<210> 1279  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1279  
 ugggaggaug gaggauccg 19  
 <210> 1280  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1280  
 uagcaugccg gggaggaug 19  
 <210> 1281  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1281  
 uaaccugcg cagagcaug 19  
 <210> 1282  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1282  
uccgcccucg aggaaccuu 19

<210> 1283  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1283  
acgcaucggg gccgcccuc 19  
<210> 1284  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1284  
aaucaccug gcacgauc 19

<210> 1285  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1285  
uggcuccgg aaucaccuu 19  
<210> 1286  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1286  
 acacaccagc gggccuccg 19

<210> 1287  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1287  
 agcuuggucc ucacacacc 19

<210> 1288  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1288  
 ucggcgcucu gcagcuugg 19

<210> 1289  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1289

uagggugagc cggcgcucu 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1290

augaugccuu gcaggguga 19

<210> 1291

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1291

auccccagcu gaugaugcc 19

<210> 1292

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1292

accacagccc gaucuccag 19

<210> 1293

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1293

ucuuguugcg gucaccaca 19

<210> 1294

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1294

uuagacgccu ggcuuguug 19

<210> 1295

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1295

uacaucggug uagacgccu 19

<210> 1296

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1296

ucagguagua ggccacauc 19

<210> 1297

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1297  
 ugauccaggc cagguagua 19  
 <210> 1298  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1298  
 ugugugcucc cggauccag 19  
  
 <210> 1299  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1299  
 aaucaggaaa cgugugucu 19  
 <210> 1300  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1300

agucccugag caaucagga 19

<210> 1301

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1301

agggaaagau gagucccug 19

<210> 1302

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1302

uaaucaccaa ggagggaaa 19

<210> 1303

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1303

ucucacugcg gaaucacca 19

<210> 1304

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1304  
ucccagccac ucucucacu 19

<210> 1305  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1305  
uugccuucca ugccccagc 19

<210> 1306  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1306  
uacacaaucu ugccuucca 19

<210> 1307  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1307  
uugggggaau gggacacaa 19

<210> 1308  
<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1308  
 agcuggccgc acuggggga 19

<210> 1309  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1309  
 auccuggcgc ggagcuggc 19

<210> 1310  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1310  
 uuuccugcgc cauccuggc 19

<210> 1311  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1311

uacuuuauug aguuccugc 19

<210> 1312

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1312

auuuucaag cacuuuauu 19

<210> 1313

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1313

uuuuucucag cauuucaa 19

<210> 1314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1314

gacuccugga uaggcagcut t 21

<210> 1315

<211> 21

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1315
uaggcagcug gaccaacgat t                21
<210> 1316
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1316
accaacggac ggaugccaut t                21
<210> 1317
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1317

```

augccaugag ggcucugcut t 21

<210> 1318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1318

gcucugcugc uccuggggut t 21

<210> 1319

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1319

uccugggguu ccugcuggut t 21

<210> 1320

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1320

cugcugguga gcuuggagut t 21

<210> 1321

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1321

cuuggaguca acacuuucat t 21

<210> 1322

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1322

acuuucgauu ccaccuugat t 21

<210> 1323

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1323  
ccaccuuggg aagccccat t 21  
<210> 1324  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1324  
gcccccaagg agcauaagut t 21  
<210> 1325  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1325  
cauaaguaca aagcugaaat t 21  
<210> 1326  
<211> 21  
<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1326

aagcugaaga gcacacagut t

21

<210> 1327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1327

acacagucgu ucucacagut t

21

<210> 1328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1328



uucucacugu caccggggat t 21

<210> 1329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1329

accggggagc ccugccacut t 21

<210> 1330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1330

ugccacuucc ccuuccagut t 21

<210> 1331

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"

<400
> 1331
uuccaguacc accggcagat t                21
<210> 1332
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1332
accggcagcu guaccacaat t                21
<210> 1333
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1333
uaccacaaau guaccacat t                21
<210> 1334
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1334  
uaccacaag ggccggccat t 21  
<210> 1335  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1335  
gccggccagg ccucagcat t 21  
<210> 1336  
<211> 21  
<212>  
> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1336  
cucagcccug gugucuaat t 21  
<210> 1337  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1337

ugugcuacca cccccaacut t

21

<210> 1338

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1338

acccccaacu uugaucagat t

21

<210> 1339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1339

```

aucaggacca gcgaugggat t                21
<210> 1340
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1340
agcgaugggg auacuguuut t                21
<210> 1341
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 1341
uacuguuugg agcccaagat t                21
<210> 1342
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1342

ccaagaaagu gaaagacat t 21

<210> 1343

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1343

aaagaccacu gcagcaaact t 21

<210> 1344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1344

ugcagcaaac acagcccut t 21

<210> 1345

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1345
agccccugcc agaaaggaat t                21
<210> 1346
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1346
agaaaggagg gaccugugut t                21
<210> 1347
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1347
accuguguga acaugccaat t                21
<210> 1348
<211> 21

```

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1348  
 augccaagcg gccccacut t 21

<210> 1349  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1349  
 gccccacug ucucugucat t 21

<210> 1350  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1350



caccucacug gaaaccacut t 21

<210> 1351

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1351

aaccacugcc agaaagagat t 21

<210> 1352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1352

cagaaagaga agugcuuat t 21

<210> 1353

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1353

ugcuuugagc cucagcuat t 21

<210> 1354

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1354

cagcuucucc gguuuuucat t 21

<210> 1355

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1355

cgguuuuucc acaagaauat t 21

<210> 1356

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1356

caagaaugag auaugguaut t 21

<210> 1357

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1357

uaugguauag aacugagcat t 21

<210> 1358

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1358

ugagcaagca gcuguggcat t 21

<210> 1359

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1359  
 gcuguggcca gaugccagut t 21  
 <210> 1360  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1360  
 augccagugc aaggguccut t 21  
 <210> 1361  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400>  
 > 1361

aaggguccug augccacut t 21

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1362

ugcccacugc cagcggcuat t 21

<210> 1363

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1363

cggcuggcca gccagccut t 21

<210> 1364

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1364
agccaggccu gccgcacat t                21
<210> 1365
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1365
cgcaccaacc cgugccucac t                21
<210> 1366
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1366
ugccuccaug ggggucgcut t                21
<210> 1367
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1367

ggggucgcug ccuagaggut t

21

<210> 1368

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1368

cuagaggugg agggccacat t

21

<210> 1369

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1369

agggccaccg ccugugccat t

21

<210> 1370

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1370  
 ugugccacug cccgguggat t 21  
 <210> 1371  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400>  
 > 1371  
 cggugggcua caccggagat t 21  
 <210> 1372  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1372



accggagccu ucugcgacat t 21

<210> 1373

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1373

uucugcgacg uggacacat t 21

<210> 1374

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1374

gacaccaagg caagcugcut t 21

<210> 1375

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1375
caagcugcua ugauggccat t                21
<210> 1376
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1376
gauggccgcg ggcucagcut t                21
<210> 1377
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1377
ucagcuaccg cggccuggat t                21
<210> 1378
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1378  
cggccugggc aggaccacat t 21

<210> 1379  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1379  
aggaccacgc ucucggguat t 21

<210> 1380  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1380  
ucgggugcgc ccugucagat t 21

<210> 1381  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1381

cugucagccg ugggccucat t 21

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1382

ugggccucgg aggccacut t 21

<210> 1383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1383

ccaccuaccg gaacgugaat t 21

<210> 1384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1384

aacgugacug ccgagcaaat t 21

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1385

cgagcaagcg cggaacugat t 21

<210> 1386

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1386

cggaacuggg gacugggcat t 21

<210> 1387

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1387

gacugggcgg ccacgccuut t 21

<210> 1388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1388

acgccuucug ccggaaccat t 21

<210> 1389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1389
cggaaccgga acaacgacat t                21
<210> 1390
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1390
aacgacaacc gcccguggut t                21
<210> 1391
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 1391
gcccguggug cuucgugcut t                21
<210> 1392
<211> 21

```

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1392

uucgugcuga accgcgacat t 21

<210> 1393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1393

accgcgaccg gcugagcuat t 21

<210> 1394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1394



cugagcuggg aguacugcat t 21

<210> 1395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1395

uacugcgacc uggcacagut t 21

<210> 1396

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1396

uggcacagug ccagacccat t 21

<210> 1397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1397

agaccccaac ccaggcggat t 21

<210> 1398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1398

aggcggcgcc uccgacccat t 21

<210> 1399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1399

uccgaccccg gugucccut t 21

<210> 1400

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1400  
uguccccuag gcucaugut t 21  
<210> 1401  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 1401  
uucauguccc acucaugcat t 21  
<210> 1402  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1402  
acucaugccc ggcagccat t 21  
<210> 1403  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1403

cgcagccggc accgccgaat t

21

<210> 1404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1404

accgccgaag ccucagccat t

21

<210> 1405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1405

ucagcccacg acccggacat t 21

<210> 1406

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1406

accgggaccc cgccucagut t 21

<210> 1407

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1407

ccucaguccc agaccccgat t 21

<210> 1408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1408  
agaccccgagg agccuugcat t 21

<210> 1409  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1409  
ccuugccggc gaagcgggat t 21  
<210> 1410  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1410  
aagcgggagc agccgccuut t 21  
<210> 1411  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"

<400
> 1411
agccgccuuc ccugaccaat t                21
<210> 1412
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1412
ugaccaggaa cggcccat t                21
<210> 1413
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1413
cggcccatcug agcugcgga t                21
<210> 1414
<211> 21

```

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1414

ugcgggcagc ggcuccgcat t

21

<210> 1415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1415

cggcuccgca agagucugut t

21

<210> 1416

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1416



agucugucuu cgaugaccat t 21

<210> 1417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1417

cgaugacccg cgucguugat t 21

<210> 1418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1418

ucguuggcgg gcugguggat t 21

<210> 1419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1419
ugguggcgcgc acgcggggat t
21
<210> 1420
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1420
uacgcggggc gcacccuat t
21
<210> 1421
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 1421
accccuacau cgccgcgcut t
21
<210> 1422
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1422

gccgcgcugu acuggggcat t 21

<210> 1423

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1423

cuggggccac aguuucugat t 21

<210> 1424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1424

uuucugcgcc ggcagccuat t 21

<210> 1425

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1425  
 cggcagccuc aucgcccac t 21  
 <210> 1426  
 <211> 21  
 <212  
 > DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1426  
 ucgccccug cugggugcut t 21  
 <210> 1427  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1427

ugggugcuga cggccgcuat t 21

<210> 1428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1428

gccgcucacu gccugcagat t 21

<210> 1429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1429

cugcaggacc ggcccgcaat t 21

<210> 1430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1430

ggcccgccacc cgaggauca t 21

<210> 1431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1431

cgaggaucaug acggugguat t 21

<210> 1432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1432

guggugcucg gccaggaaat t 21

<210> 1433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1433  
gccaggaacg ccguaacat t 21  
<210> 1434  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1434  
cguaaccaca gcugugagat t 21  
<210> 1435  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1435  
ugugagccgu gccagacgut t 21  
<210> 1436  
<211> 21  
<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1436

ugccagacgu uggccgugat t

21

<210> 1437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1437

gccgugcgcu ccuaccgcut t

21

<210> 1438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1438



uaccgcuugc acgaggccut t 21

<210> 1439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1439

acgaggccuu cucgcccgt t 21

<210> 1440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1440

ucgcccguca gcuaccagat t 21

<210> 1441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400
> 1441
cuaccagcac gaccuggc t
21
<210> 1442
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1442
accuggcucu guugcgcc t
21
<210> 1443
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1443
uugcgccuuc aggaggau t
21
<210> 1444
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1444  
gaggau~~gcgg~~ acggcagcut t 21  
<210> 1445  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1445  
acggcagcug cgcgcuccut t 21  
<210> 1446  
<211> 21  
<212>  
> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1446  
cgcuccuguc gccuuacgut t 21  
<210> 1447  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1447

ccuuaacguuc agccggugut t

21

<210> 1448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1448

agccggugug ccugccaaat t

21

<210> 1449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1449

ugccaagcgg cgccgcgcat t 21

<210> 1450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1450

gcgcgcgcgcg acccuccgat t 21

<210> 1451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1451

cccuccgaga ccacgcucut t 21

<210> 1452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1452

cgcucugcca gguggccgat t 21

<210> 1453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1453

agguggccgg cuggggccat t 21

<210> 1454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1454

uggggccacc aguucgagat t 21

<210> 1455

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1455

uucgaggggg cggaggaaut t 21

<210> 1456

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1456

cggaggaaua ugccagcuut t 21

<210> 1457

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1457

cagcuuccug caggaggcat t 21

<210> 1458

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1458  
 aggaggcgca gguaccguut t 21

<210> 1459  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1459  
 agguaccguu ccucucccut t 21

<210> 1460  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1460



cucucccugg agcgugcut t 21

<210> 1461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1461

cgcgugcag ccccgacat t 21

<210> 1462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1462

ccggacgugc acggaucut t 21

<210> 1463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1463

cggauccucc auccuccat t 21

<210> 1464

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1464

cauccucucc ggcaugcuat t 21

<210> 1465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1465

caugcucugc gcaggguuat t 21

<210> 1466

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1466

aggguuccuc gagggcggat t 21

<210> 1467

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1467

gagggcggca ccgaugcgut t 21

<210> 1468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1468

gaugcgugcc agggugauut t 21

<210> 1469

<211> 21

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1469
agggugauuc cggaggccat t                21
<210> 1470
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1470
cggaggcccg cuggugugut t                21
<210> 1471
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 1471

```

ggugugugag gaccaagcut t 21

<210> 1472

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1472

ccaagcugca gagcgccgat t 21

<210> 1473

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1473

agagcgccgg cucacccuat t 21

<210> 1474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1474
ucaccugca aggcaucaut t
21
<210> 1475
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1475
ggcaucauca gcuggggaut t
21
<210> 1476
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1476
cuggggaucg ggcuguggut t
21
<210> 1477
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1477

uguggugacc gcaacaagat t 21

<210> 1478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1478

caacaagcca ggcgucuaat t 21

<210> 1479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1479

aggcgucuac accgauguat t 21

<210> 1480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1480

gauguggccu acuaccugat t

21

<210> 1481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1481

uacuaccugg ccuggaucat t

21

<210> 1482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1482



cuggauccgg gagcacacat t 21

<210> 1483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1483

agcacaccgu uuccugauut t 21

<210> 1484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1484

uccugauugc ucagggacut t 21

<210> 1485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1485
cagggacuca ucuuucccut t 21
<210> 1486
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1486
uuucccuccu uggugauuat t 21
<210> 1487
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1487
uggugauucc gcagugatat t 21
<210> 1488
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1488  
agugagagag uggcugggat t 21

<210> 1489  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1489  
gcuggggcrau ggaaggcaat t 21

<210> 1490  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1490  
uggaaggcaa gauuguguat t 21

<210> 1491  
<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400  
 > 1491  
 uuguguccca uuccccaat t 21  
 <210> 1492  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1492  
 ucccccagug cggccagcut t 21  
 <210> 1493  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1493

gccagcuccg cgccaggaut t 21

<210> 1494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1494

gccaggaugg cgcaggaaat t 21

<210> 1495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1495

gcaggaacuc aaauaaguat t 21

<210> 1496

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1496

aauaaaagugc uuugaaaaut t 21

<210> 1497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1497

uugaaaaugc ugagaaaaat t 21

<210> 1498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1498

agcugccuau ccaggaguct t 21

<210> 1499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1499  
ucguuggucc agcugccuat t 21  
<210> 1500  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1500  
auggcauccg uccguuggut t 21  
<210> 1501  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 1501  
agcagagccc ucauggcaut t 21  
<210> 1502  
<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1502  
 accccaggag cagcagagct t 21  
 <210> 1503  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1503  
 accagcagga accccaggat t 21  
 <210> 1504  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
  
         oligonucleotide"  
 <400> 1504



acuccaagcu caccagcagt t 21

<210> 1505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1505

ugaaaguguu gacuccaagt t 21

<210> 1506

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1506

ucaaggugga aucgaaagut t 21

<210> 1507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1507

ugggggcuuc ccaagguggt t 21

<210> 1508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1508

acuaugcuc cuugggggct t 21

<210> 1509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1509

uuucagcuuu guacuuaugt t 21

<210> 1510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1510

acugugugcu cuucagcuut t

21

<210> 1511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1511

acagugagaa cgacugugut t

21

<210> 1512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1512

uccccgguga cagugagaat t

21

<210> 1513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1513

aguggcaggg cucccccggut t

21

<210> 1514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1514

acuggaaggg gaaguggcat t

21

<210> 1515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1515

ucugccggug guacuggaat t 21

<210> 1516

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1516

uugugguaca gcugccggut t 21

<210> 1517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1517

ugugguaca uuuguguat t 21

<210> 1518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1518  
uggccggccc uugugguat t 21

<210> 1519  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1519  
ugcugagggc cuggccggct t 21

<210> 1520  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1520  
uuagcacacc agggcugagt t 21

<210> 1521  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"

<400
> 1521
aguugggggu gguagcacat t                21
<210> 1522
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1522
ucugaucaaa guugggggut t                21
<210> 1523
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1523
ucccaucgcu gguccugaut t                21
<210> 1524
<211> 21

```

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1524

aaacagauac cccaucgcut t 21

<210> 1525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1525

ucuugggcuc caaacaguat t 21

<210> 1526

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1526



uggucuuuca cuuucuuggt t 21

<210> 1527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1527

guuugcugca guggucuuut t 21

<210> 1528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1528

aggggcugug uuugcugcat t 21

<210> 1529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1529  
uuccuuucug gcaggggcut t 21  
<210> 1530  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1530  
acacaggucc cuccuuucut t 21  
<210> 1531  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 1531  
uuggcauguu cacacaggut t 21  
<210> 1532  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1532

agugggggcc gcuuggcaut t 21

<210> 1533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1533

ugacagagac agugggggct t 21

<210> 1534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1534

agugguuucc agugaggugt t 21

<210> 1535

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1535  
 ucucuuucug gcagugguut t 21  
 <210> 1536  
 <211> 21  
 <212  
 > DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1536  
 uaaagcacuu cucuuucugt t 21  
 <210> 1537  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1537

uaagcugagg cucaaagcat t 21

<210> 1538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1538

ugaaaaaccg gagaagcugt t 21

<210> 1539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1539

uaauucuugug gaaaaaccgt t 21

<210> 1540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1540  
auaccauauc ucauucuugt t 21  
<210> 1541  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 1541  
ugcucaguuc uauaccuat t 21  
<210> 1542  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1542  
ugccacagcu gcuugcucat t 21  
<210> 1543  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
  
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1543

acuggcaucu ggccacagct t 21

<210> 1544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1544

aggacccuug cacuggcaut t 21

<210> 1545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1545

agugggcauc aggacccuut t 21

<210> 1546

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1546

uagccgcugg cagugggcat t

21

<210> 1547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1547

aggccuggcu ggccagccgt t

21

<210> 1548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1548



uggugcggca ggccuggc t 21

<210> 1549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1549

ugaggcacgg guuggucgt t 21

<210> 1550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1550

agcgaccccc auggagcat t 21

<210> 1551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1551

accucuaggc agcgaccct t 21

<210> 1552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1552

uguggcccuc caccucuagt t 21

<210> 1553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1553

uggcacaggc gguggcccut t 21

<210> 1554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1554  
uccaccgggc aguggcacat t 21  
<210> 1555  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1555  
ucuccggugu agcccaccgt t 21  
<210> 1556  
<211> 21  
<212>  
> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1556  
ugucgcagaa ggcuccggut t 21  
<210> 1557  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1557

ugguguccac gucgagaat t

21

<210> 1558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1558

agcagcuugc cuugguguct t

21

<210> 1559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1559

uggccaucau agcagcuugt t 21

<210> 1560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1560

agcugagccc gcggccauct t 21

<210> 1561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1561

uccaggccgc gguagcugat t 21

<210> 1562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1562

ugugguccug gccaggccgt t 21

<210> 1563

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1563

uaccgagag cgugguccut t 21

<210> 1564

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1564

ucugacaggg cgcacccgat t 21

<210> 1565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1565

ugaggccac ggcugacagt t 21

<210> 1566

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1566

agguggccuc cgaggccat t 21

<210> 1567

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1567

uucacguucc gguaggugt t 21

<210> 1568

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1568  
 uuugcucggc agucacguut t 21

<210> 1569  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1569  
 ucaguuccgc gcuugcucgt t 21

<210> 1570  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1570



ugcccagucc ccaguuccgt t 21

<210> 1571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1571

aaggcguggc cgcccaguct t 21

<210> 1572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1572

ugguuccggc agaaggcgut t 21

<210> 1573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1573

ugucguuguc cgguuuccgt t 21

<210> 1574

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1574

accacgggcg gaugucguut t 21

<210> 1575

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1575

agcacgaagc accacgggct t 21

<210> 1576

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1576

ugucgcgguu cagcacgaat t 21

<210> 1577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1577

uagcucagcc ggucgcggut t 21

<210> 1578

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1578

ugcaguacuc ccagcucagt t 21

<210> 1579

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1579  
 acugugccag gucgaguat t 21  
 <210> 1580  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1580  
 ugggucuggc acugugccat t 21  
 <210> 1581  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400>  
 > 1581

uccgccuggg uuggggucut t 21

<210> 1582

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1582

ugggucggag gcgccgcut t 21

<210> 1583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1583

aggggacacc ggggucggat t 21

<210> 1584

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1584  
acaugaagcc uaggggacat t 21  
<210> 1585  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1585  
ugcaugagug ggacaugaat t 21  
<210> 1586  
<211> 21  
<212>  
> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1586  
uggcugcgcg ggcaugagut t 21  
<210> 1587  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1587

uucggcggug ccggcugcgt t

21

<210> 1588

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1588

uggcugaggc uucggcggut t

21

<210> 1589

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1589

uguccggguc gugggcugat t

21

<210> 1590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1590

acugaggcgg gguccgggut t 21

<210> 1591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1591

ucggggucug ggacugaggt t 21

<210> 1592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1592



ugcaaggcuc ccggggucut t 21

<210> 1593

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1593

ucccgcuucg ccggcaaggt t 21

<210> 1594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1594

aaggcggcug cucccgcuut t 21

<210> 1595

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1595
uuggucaggg aaggcggcut t                21
<210> 1596
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1596
agugggccgu uccuggucat t                21
<210> 1597
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1597
uccgcagcuc agugggccgt t                21
<210> 1598
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1598  
ugcggagccg cugcccgc t 21

<210> 1599  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1599  
acagacucuu gcggagccgt t 21

<210> 1600  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1600  
uggucaucga agacagacut t 21

<210> 1601  
<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400  
 > 1601  
 ucaacgacgc gggucaucgt t 21  
 <210> 1602  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1602  
 uccaccagcc cgccaacgat t 21  
 <210> 1603  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1603

uccccgcgua gcgccacat t 21

<210> 1604

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1604

uaggggugcg ccccgcuat t 21

<210> 1605

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1605

agcgcggcga uguaggggut t 21

<210> 1606

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1606

ugccccagua cagcgcggt t 21

<210> 1607

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1607

ucagaaacug ugccccagt t 21

<210> 1608

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1608

uaggcugccg gcgcagaaat t 21

<210> 1609

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1609  
uggggcggaug aggcugccgt t 21  
<210> 1610  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1610  
agcaccagc agggggcgat t 21  
<210> 1611  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400>  
> 1611  
uagcgccgu cagcaccat t 21  
<210> 1612  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1612

ucugcaggca gugagcggct t 21

<210> 1613

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1613

uugcgggccg guccugcagt t 21

<210> 1614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1614



```

agauccucgg gugcgggcct t                21
<210> 1615
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1615
uaccaccguc agauccucgt t                21
<210> 1616
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1616
uuuccuggcc gagcaccact t                21
<210> 1617
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1617

ugguuacggc guuccuggct t 21

<210> 1618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1618

ucucacagcu gugguuacgt t 21

<210> 1619

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1619

acgucuggca cggcucacat t 21

<210> 1620

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1620
ucacggccaa cgucuggcat t                21
<210> 1621
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400>
> 1621
agcggguagga gcgcacggct t                21
<210> 1622
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
    oligonucleotide"
<400> 1622
aggccucgug caagcgguat t                21
<210> 1623
<211> 21

```

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1623

acgggcgaga aggccucgut t

21

<210> 1624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1624

ucugguagcu gacgggcgat t

21

<210> 1625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1625

agccaggucg ugcugguagt t 21

<210> 1626

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1626

aggcgcaaca gagccaggut t 21

<210> 1627

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1627

uauccuccug aaggcgcaat t 21

<210> 1628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1628  
agcugccguc cgcauccuct t 21

<210> 1629  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1629  
aggagcgcgc agcugccgut t 21  
<210> 1630  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1630  
acguaaggcg acaggagcgt t 21  
<210> 1631  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"

<400
> 1631
acaccggcug aacguaaggt t                21
<210> 1632
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1632
uuuggcaggc acaccggcut t                21
<210> 1633
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1633
ugcgcggcgc cgcuuggcat t                21
<210> 1634
<211> 21

```

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1634

ucggagggucc gcgcggcgct t 21

<210> 1635

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1635

agagcguggu cucggagggt t 21

<210> 1636

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1636



ucggccaccu ggcagagcgt t 21

<210> 1637

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1637

uggccccagc cggccaccut t 21

<210> 1638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1638

ucucgaacug guggcccat t 21

<210> 1639

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1639
auuccuccgc cccucgaat t
21
<210> 1640
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1640
aagcuggcau auuccuccgt t
21
<210> 1641
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 1641
ugccuccgc aggaagcugt t
21
<210> 1642
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1642

aacgguaccu gcgccucut t 21

<210> 1643

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1643

agggagagga acgguacut t 21

<210> 1644

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1644

agcagcguc caggagagt t 21

<210> 1645

<211> 21

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1645
uguccggggc ugagcagcgt t
<210> 1646
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1646
aggauccgug cacguccgt t
<210> 1647
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1647

```

21

21

ugggaggaug gaggaucgt t 21

<210> 1648

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1648

uagcaugccg gggaggaug t 21

<210> 1649

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1649

uaaccugcg cagagcaug t 21

<210> 1650

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1650

uccgcccucg aggaaccut t 21

<210> 1651

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1651

acgcaucggu gccgcccuct t 21

<210> 1652

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1652

aaucaccug gcacgauct t 21

<210> 1653

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1653  
uggccuccgg aaucacccut t 21  
<210> 1654  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1654  
acacaccagc gggccuccgt t 21  
<210> 1655  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1655  
agcuuggucc ucacacacct t 21  
<210> 1656  
<211> 21  
<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1656

ucggcgccucu gcagcuuggt t

21

<210> 1657

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1657

uagggugagc cggcgccucut t

21

<210> 1658

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1658



augaugccuu gcagggugat t 21

<210> 1659

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1659

auccccagcu gaugaucct t 21

<210> 1660

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1660

accacagccc gaucuccagt t 21

<210> 1661

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"

<400
> 1661
ucuuguugcg guccacat t                21
<210> 1662
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1662
uuagacgccu ggcuguugt t                21
<210> 1663
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1663
uacaucggug uagacgcut t                21
<210> 1664
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1664  
ucagguagua ggccacauct t 21  
<210> 1665  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1665  
ugauccaggc cagguaguat t 21  
<210> 1666  
<211> 21  
<212>  
> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1666  
ugugucucc cggauccagt t 21  
<210> 1667  
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1667

aaucaggaaa cggugugcut t

21

<210> 1668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1668

agucccugag caaucaggat t

21

<210> 1669

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1669

agggaaagau gagucccugt t 21

<210> 1670

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1670

uaaucaccaa ggagggaat t 21

<210> 1671

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1671

ucucacugcg gaaucacat t 21

<210> 1672

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1672

ucccagccac ucucucacut t 21

<210> 1673

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1673

uugccuucca ugccccagct t 21

<210> 1674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1674

uacacaaucu ugccuuccat t 21

<210> 1675

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1675

uugggggaau gggacacaat t 21

<210> 1676

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1676

agcuggccgc acugggggat t 21

<210> 1677

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1677

auccuggcgc ggagcuggct t 21

<210> 1678

<211> 21

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1678  
 uuuccugcgc cauccuggct t 21

<210> 1679  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1679  
 uacuuuuauug aguuccuget t 21

<210> 1680  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1680



auuuucaaag cacuuuauut t 21

<210> 1681

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 1681

uuuuucucag cauuuucatt t 21

<210> 1682

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1682

gacuccugga uaggcagcu 19

<210> 1683

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1683

uaggcagcug gaccaacgg 19

<210> 1684

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1684

accaacggac ggaugccau 19

<210> 1685

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1685

augccaugag ggcucugcu 19

<210> 1686

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1686

gcucugcugc uccuggggu 19

<210> 1687

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1687

uccuggggguu ccugcuggu 19

<210> 1688

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1688

cugcugguga gcuuggagu 19

<210> 1689

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1689

cuuggaguca acacuuucg 19

<210> 1690

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1690

acuuucgauu ccaccuugg 19

<210> 1691

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1691  
ccaccuuggg aagcccca 19

<210> 1692  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1692  
gcccccaagg agcauaagu 19

<210> 1693  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1693  
cauaaguaca aagcugaag 19

<210> 1694  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1694  
aagcugaaga gcacacagu 19

<210> 1695  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1695

acacagucgu ucucacugu 19

<210> 1696

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1696

uucucacugu caccgggga 19

<210> 1697

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1697

accggggagc ccugccacu 19

<210> 1698

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1698

ugccacuucc ccuuccagu 19

<210> 1699  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1699  
 uuccaguacc accggcagc 19

<210> 1700  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1700  
 accggcagcu guaccacaa 19

<210> 1701  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1701  
 uaccacaaau guaccacaa 19

<210> 1702  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1702

uaccacacaag ggccggcca 19

<210> 1703

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1703

gccggccagg ccucagcc 19

<210> 1704

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1704

cucagcccug gugugcuac 19

<210> 1705

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1705

ugugcuacca cccccaacu 19

<210> 1706

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1706

acccccaacu uugaucagg 19

<210> 1707

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1707

aucaggacca gcgaugggg 19

<210> 1708

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1708

agcgaugggg auacuguuu 19

<210> 1709

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1709

uacuguuugg agcccaaga 19



```

<210> 1710
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1710
ccaagaaagu gaaagacca
19
<210> 1711
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1711
aaagaccacu gcagcaaac
19
<210> 1712
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1712
ugcagcaaac acagcccu
19
<210> 1713
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1713  
agccccugcc agaaaggag 19

<210> 1714  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1714  
agaaaggagg gaccugugu 19

<210> 1715  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1715  
accuguguga acaugccaa 19

<210> 1716  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1716  
augccaagcg gccccacu 19

<210> 1717  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1717

gccccacug ucucugucc

19

<210> 1718

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1718

caccucacug gaaaccacu

19

<210> 1719

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1719

aaccacugcc agaaagaga

19

<210> 1720

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1720

cagaaagaga agugcuuug

19

<210> 1721  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1721  
 ugcuuugagc cucagcuuc 19

<210> 1722  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1722  
 cagcuucucc gguuuuucc 19

<210> 1723  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1723  
 cgguuuuucc acaagaaug 19

<210> 1724  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1724

caagaaugag auaugguau 19

<210> 1725

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1725

uaugguauag aacugagca 19

<210> 1726

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1726

ugagcaagca gcuguggcc 19

<210> 1727

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1727

gcuguggcca gaugccagu 19

<210> 1728

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1728

augccagugc aaggguccu 19

<210> 1729

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1729

aaggguccug augccacu 19

<210> 1730

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1730

ugcccacugc cagcggcug 19

<210> 1731

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1731

cggcuggcca gccaggccu 19

<210> 1732  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1732  
 agccaggccu gccgcacca 19  
 <210> 1733  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1733  
 cgcaccaacc cgugccucc 19  
 <210> 1734  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1734  
 ugccuccaug ggggucgcu 19  
 <210> 1735  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1735  
 ggggucgcug ccuagaggu 19

<210> 1736  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1736  
 cuagaggugg agggccacc 19

<210> 1737  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1737  
 agggccaccg ccugugcca 19

<210> 1738  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1738  
 ugugccacug cccgguggg 19

<210> 1739  
 <211> 19  
 <212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1739

cggugggcua caccggagc 19

<210> 1740

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1740

accggagccu ucugcgacg 19

<210> 1741

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1741

uucugcgacg uggacacca 19

<210> 1742

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1742

gacaccaagg caagcugcu 19

<210> 1743

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1743

caagcugcua ugauggccg 19

<210> 1744

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1744

gauggccgcg ggcucagcu 19

<210> 1745

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1745

ucagcuaccg cggccuggc 19

<210> 1746

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1746

cggccuggcc aggaccacg 19

<210> 1747

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1747

aggaccacgc ucucgggug 19

<210> 1748

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1748

ucgggugcgc ccugucagc 19

<210> 1749

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1749

cugucagccg ugggccucg 19

<210> 1750

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1750

ugggccucgg aggccaccu 19

<210> 1751

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1751

ccaccuaccg gaacgugac 19

<210> 1752

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1752

aacgugacug ccgagcaag 19

<210> 1753

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1753

cgagcaagcg cggaacugg 19

<210> 1754  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1754  
 cggaacuggg gacugggcg 19  
 <210> 1755  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1755  
 gacugggcgg ccacgccuu 19  
 <210> 1756  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1756  
 acgccuucug ccggaaccc 19  
 <210> 1757  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1757  
cggaaccgga acaacgaca 19

<210> 1758  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1758  
aacgacaucc gcccguggu 19

<210> 1759  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1759  
gcccguggug cuucgugcu 19

<210> 1760  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1760  
uucgugcuga accgcgacc 19

<210> 1761  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1761

accgcgaccg gcugagcug 19

<210> 1762

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1762

cugagcuggg aguacugcg 19

<210> 1763

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1763

uacugcgacc uggcacagu 19

<210> 1764

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1764

uggcacagug ccagacccc 19

```

<210> 1765
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1765
agacccaac ccaggcggc
19

<210> 1766
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1766
aggcggcgcc uccgacccc
19

<210> 1767
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1767
uccgaccccg gugucccu
19

<210> 1768
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```



oligonucleotide"

<400> 1768

uguccccuag gcuucaugu 19

<210> 1769

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1769

uucauguccc acucaugcc 19

<210> 1770

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1770

acucaugccc gcgcagccg 19

<210> 1771

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1771

cgcagccggc accgccgaa 19

<210> 1772

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1772

accgccgaag ccucagccc 19

<210> 1773

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1773

ucagcccacg acccggacc 19

<210> 1774

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1774

accgggaccc cgccucagu 19

<210> 1775

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1775

ccucaguccc agaccccg 19

<210> 1776  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1776  
 agaccccgagg agccuugcc 19  
 <210> 1777  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1777  
 ccuugccggc gaagcggga 19  
 <210> 1778  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1778  
 aagcgggagc agccgccuu 19  
 <210> 1779  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1779  
agccgccuuc ccugaccag 19

<210> 1780  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1780  
ugaccaggaa cggcccacu 19

<210> 1781  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1781  
cggcccacug agcugcggg 19

<210> 1782  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1782  
ugcgggcagc ggcuccgca 19

<210> 1783  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1783

cggcuccgca agagucugu 19

<210> 1784

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1784

agucugucuu cgaugaccc 19

<210> 1785

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1785

cgaugacccg cgucguugg 19

<210> 1786

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1786

ucguuggcgg gcugguggc 19

<210> 1787  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1787  
 ugguggcgcu acgcggggc 19

<210> 1788  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1788  
 uacgcggggc gcacccua 19

<210> 1789  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1789  
 accccuacau cgccgcgu 19

<210> 1790  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1790

gccgcgcugu acuggggcc 19

<210> 1791

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1791

cuggggccac aguuucugc 19

<210> 1792

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1792

uuucugcgcc ggcagccuc 19

<210> 1793

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1793

cggcagccuc aucgcccc 19

<210> 1794

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1794

ucgccccug cugggugcu 19

<210> 1795

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1795

ugggugcuga cggccgcuc 19

<210> 1796

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1796

gccgcucacu gccugcagg 19

<210> 1797

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1797

cugcaggacc ggcccgcac 19



```

<210> 1798
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1798
ggcccgccacc cgaggaucau
19
<210> 1799
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1799
cgaggaucaug acgguggug
19
<210> 1800
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1800
guggugcucg gccaggaac
19
<210> 1801
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1801  
gccaggaacg ccguaacca 19

<210> 1802  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1802  
cguaaccaca gcugugagc 19

<210> 1803  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1803  
ugugagccgu gccagacgu 19

<210> 1804  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1804  
ugccagacgu ugcccugc 19

<210> 1805  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1805

gccgugcgcu ccuaccgcu 19

<210> 1806

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1806

uaccgcuugc acgaggccu 19

<210> 1807

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1807

acgaggccuu cugcccgcu 19

<210> 1808

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1808

ucgcccguca gcuaccaggc 19

<210> 1809  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1809  
 cuaccagcac gaccuggc  
 <210> 1810  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1810  
 accuggcucu guugcgccu  
 <210> 1811  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1811  
 uugcgccuuc aggaggau  
 <210> 1812  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1812

gaggaugcgg acggcagcu 19

<210> 1813

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1813

acggcagcug cgcgccuccu 19

<210> 1814

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1814

cgccuccuguc gccuuacgu 19

<210> 1815

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1815

ccuuacguuc agccggugu 19

<210> 1816

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1816

agccggugug ccugccaag 19

<210> 1817

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1817

ugccaagcgg cgccgcgcg 19

<210> 1818

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1818

gcgccgcgcg acccuccga 19

<210> 1819

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1819

cccuccgaga ccacgcucu 19

<210> 1820  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1820  
 cgcucugcca gguggccgg 19  
 <210> 1821  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1821  
 agguggccgg cuggggcca 19  
 <210> 1822  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1822  
 uggggccacc aguucgagg 19  
 <210> 1823  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1823  
uucgaggggg cggaggaau 19

<210> 1824  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1824  
cggaggaaua ugccagcuu 19

<210> 1825  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1825  
cagcuuccug caggaggcg 19

<210> 1826  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1826  
aggaggcgca gguaccguu 19

<210> 1827  
<211> 19  
<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1827

agguaccguu ccucuccu 19

<210> 1828

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1828

cucucccugg agcgugcu 19

<210> 1829

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1829

cgcugcucag ccccgacg 19

<210> 1830

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1830

ccggacgugc acggauccu 19

<210> 1831  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1831  
 cggauccucc auccucccc 19

<210> 1832  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1832  
 cauccucccc ggcaugcuc 19

<210> 1833  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1833  
 caugcucugc gcagggauuc 19

<210> 1834  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1834

aggguuccuc gagggcggc 19

<210> 1835

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1835

gagggcggca ccgaugcgu 19

<210> 1836

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1836

gaugcgugcc agggugauu 19

<210> 1837

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1837

agggugauuc cggaggccc 19

<210> 1838

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1838

cggaggcccg cuggugugu 19

<210> 1839

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1839

ggugugugag gaccaagcu 19

<210> 1840

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1840

ccaagcugca gagcgccgg 19

<210> 1841

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1841

agagcgccgg cucaccug 19

```

<210> 1842
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1842
ucaccucgca aggcaucau
19

<210> 1843
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1843
ggcaucauca gcuggggau
19

<210> 1844
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1844
cugggggaucg ggcuguggu
19

<210> 1845
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1845  
 uguggugacc gcaacaagc 19

<210> 1846  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1846  
 caacaagcca ggcgucuac 19

<210> 1847  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1847  
 aggcgucuac accgaugug 19

<210> 1848  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1848  
 gauguggccu acuaccugg 19

<210> 1849  
 <211> 19  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1849

uacuaccugg ccuggaucc 19

<210> 1850

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1850

cuggauccgg gagcacacc 19

<210> 1851

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1851

agcacaccgu uuccugauu 19

<210> 1852

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1852

uccugauugc ucagggacu 19

<210> 1853  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1853  
 cagggacuca ucuuuccu 19

<210> 1854  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1854  
 uuuccuccu uggugauuc 19

<210> 1855  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1855  
 uggugauucc gcagugaga 19

<210> 1856  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1856

agugagagag uggcuggggg 19

<210> 1857

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1857

gcuggggcga ggaaggcaa 19

<210> 1858

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1858

uggaaggcaa gauuguguc 19

<210> 1859

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1859

uuguguccca uucccccag 19

<210> 1860

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1860

ucccccagug cggccagcu 19

<210> 1861

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1861

gccagcuccg cgccaggau 19

<210> 1862

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1862

gccaggaugg cgcaggaac 19

<210> 1863

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1863

gcaggaacuc aauaagug 19

<210> 1864  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1864  
 aauaaagugc uuugaaaau 19  
 <210> 1865  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1865  
 uugaaaaugc ugagaaaaa 19  
 <210> 1866  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1866  
 aacucaauaa agugcuuuga a 21  
 <210> 1867  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| oligonucleotide"                                                               |    |
| <400> 1867                                                                     |    |
| uucaaagcac uuuaugagu uuc                                                       | 23 |
| <210> 1868                                                                     |    |
| <211> 21                                                                       |    |
| <212> RNA                                                                      |    |
| <213> Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221> source                                                              |    |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400> 1868                                                                     |    |
| aacucaauaa agugcuuga a                                                         | 21 |
| <210> 1869                                                                     |    |
| <211> 23                                                                       |    |
| <212> RNA                                                                      |    |
| <213> Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221> source                                                              |    |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400> 1869                                                                     |    |
| uucaaagcac uuuaugagu uuc                                                       | 23 |
| <210> 1870                                                                     |    |
| <211> 19                                                                       |    |
| <212> RNA                                                                      |    |
| <213> Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221> source                                                              |    |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400> 1870                                                                     |    |
| gccaggaugg cgcaggaaa                                                           | 19 |
| <210> 1871                                                                     |    |
| <211> 19                                                                       |    |
| <212> RNA                                                                      |    |

```

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1871
ccaggauggc gcaggaacu
19
<210> 1872
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1872
caggauggcg caggaacua
19
<210> 1873
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1873
aggauggcgc aggaacuca
19
<210> 1874
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1874
ggauggcgca ggaacucua
19

```

<210> 1875  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1875  
 gauggcgcag gaacucaau 19

<210> 1876  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1876  
 auggcgcagg aacucaaua 19

<210> 1877  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1877  
 uggcgcagga acucaauaa 19

<210> 1878  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1878

ggcgcaggaa cucauauaaa 19

<210> 1879

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1879

gcgcaggaac ucaauaaaa 19

<210> 1880

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1880

cgcaggaacu caauaaagu 19

<210> 1881

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1881

gcaggaacuc aaauaagua 19

<210> 1882

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1882

caggaacuca auaaaguga 19

<210> 1883

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1883

aggaacucuaa uaaagugcu 19

<210> 1884

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1884

ggaacucaau aaagugcuu 19

<210> 1885

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1885

gaacucaaua aagugcuuu 19



<210> 1886  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1886  
 aacucaauaa agugcuuua 19  
 <210> 1887  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1887  
 acucaauaaa gugcuuuga 19  
 <210> 1888  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1888  
 ucaauaaagu gcuuugaaa 19  
 <210> 1889  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1889

caauaaagug cuuugaaaa 19

<210> 1890

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1890

aauaaaagugc uuugaaaau 19

<210> 1891

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1891

auaaagugcu uugaaaaua 19

<210> 1892

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1892

uaaagugcuu ugaaaauga 19

<210> 1893

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1893

aaagugcuuu gaaaaugcu 19

<210> 1894

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1894

aagugcuuug aaaaugcua 19

<210> 1895

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1895

agugcuuuga aaaugcuga 19

<210> 1896

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1896

gugcuuugaa aaucugaa 19

<210> 1897  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1897  
 ugcuuugaaa augcugaga 19

<210> 1898  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1898  
 gcuuugaaaa ugucugagaa 19

<210> 1899  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1899  
 cuuugaaaau gcugagaaa 19

<210> 1900  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1900

uuugaaaaug cugagaaaa 19

<210> 1901

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1901

uugaaaaugc ugagaaaa 19

<210> 1902

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1902

ugaaaaaugcu gagaaaaaa 19

<210> 1903

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1903

gaaaaaugcug agaaaaaaa 19

<210> 1904

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1904

aaaaugcuga gaaaaaaaaa 19

<210> 1905

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1905

aaaugcugag aaaaaaaaaa 19

<210> 1906

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1906

aaugcugaga aaaaaaaaaa 19

<210> 1907

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1907

augcugagaa aaaaaaaaaa 19

<210> 1908  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1908  
 uuuccugcgc cauccuggc 19  
 <210> 1909  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1909  
 aguuccugcg ccauccugg 19  
 <210> 1910  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 1910  
 uaguuccugc gccaucug 19  
 <210> 1911  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1911  
 ugaguuccug cgccauccu 19

<210> 1912  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1912  
 uugaguuccu gcgccaucc 19

<210> 1913  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1913  
 auugaguucc ugcgccauc 19

<210> 1914  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1914  
 uauugaguuc cugcgccau 19

<210> 1915  
 <211> 19  
 <212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1915

uuauugaguu ccugcgcca 19

<210> 1916

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1916

uuuauugagu uccugcgcc 19

<210> 1917

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1917

uuuuauugag uuccugcgc 19

<210> 1918

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1918

acuuuuauuga guuccugcg 19

<210> 1919  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1919  
 uacuuuuauug aguuccugc 19

<210> 1920  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1920  
 ucacuuuuauu gaguuccug 19

<210> 1921  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1921  
 agcacuuuuau ugaguuccu 19

<210> 1922  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1922

aagcacuuua uugaguucc 19

<210> 1923

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1923

aaagcacuuu auugaguuc 19

<210> 1924

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1924

uaaagcacuu uauugaguu 19

<210> 1925

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1925

ucaaagcacu uuauugagu 19

<210> 1926

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1926

uuucaaagca cuuuauuga 19

<210> 1927

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1927

uuuucaaagc acuuuauug 19

<210> 1928

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1928

auuuucaaag cacuuuauu 19

<210> 1929

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1929

uauuuucaaa gcacuuuau 19

```

<210> 1930
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1930
ucauuuucaa agcacuuua
19
<210> 1931
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<400> 1931
agcauuuua aagcacuuu
19
<210> 1932
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1932
uagcauuuuc aaagcacuu
19
<210> 1933
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1933  
ucagcauuu caaagcac 19

<210> 1934  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1934  
uucagcauuu ucaaagcac 19

<210> 1935  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1935  
ucucagcauu uucaaagca 19

<210> 1936  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1936  
uucucagcau uuucuaagc 19

<210> 1937  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1937

uuucucagca uuuucaaag 19

<210> 1938

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1938

uuuucucagc auuuucaa 19

<210> 1939

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1939

uuuuucucag cauuuucaa 19

<210> 1940

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1940

uuuuuucuca gcuuuuuca 19

<210> 1941  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1941  
 uuuuuuuuc agcauuuuc 19

<210> 1942  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1942  
 uuuuuuuucu cagcauuuu 19

<210> 1943  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 1943  
 uuuuuuuuuc ucagcauuu 19

<210> 1944  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1944

uuuuuuuuuu cucagcauu 19

<210> 1945

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1945

uuuuuuuuuu ucucagcau 19

<210> 1946

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1946

gccaggaugg cgcaggaaat t 21

<210> 1947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1947

ccaggauggc gcaggaacut t 21

<210> 1948

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1948

caggauggcg caggaacuat t 21

<210> 1949

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1949

aggauggcgc aggaacucat t 21

<210> 1950

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1950

ggauggcgca ggaacucaat t 21

<210> 1951

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1951

gauggcgcag gaacucaat t 21

<210> 1952

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1952

auggcgcagg aacucaauat t 21

<210> 1953

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1953

uggcgcagga acucauaat t 21

<210> 1954

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1954

ggcgcaggaa cucauaaat t 21

<210> 1955

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1955

gcgcgaggaa ucauaaaat t 21

<210> 1956  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1956  
 cgcaggaacu caauaaagut t 21  
 <210> 1957  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1957  
 gcaggaacuc aaauaaguat t 21  
 <210> 1958  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1958

caggaacuca auaaagugat t 21

<210> 1959

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1959

aggaacucuaa uaaagugcut t 21

<210> 1960

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1960

ggaacucaau aaagugcuut t 21

<210> 1961

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1961

gaacucaaua aagugcuuut t 21

<210> 1962

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1962

aacucaauaa agugcuuuat t 21

<210> 1963

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1963

acucaauaaa gugcuuugat t 21

<210> 1964

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1964

ucaauaaagu gcuuugaaat t 21

<210> 1965

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1965

caauaaagug cuuugaaaat t 21

<210> 1966

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1966

aaauaaagugc uuugaaaat t 21



<210> 1967

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1967

auaaagugcu uugaaaauat t

21

<210> 1968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1968

uaaagugcuu ugaaaaugat t

21

<210> 1969

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

oligonucleotide"

<400> 1969

aaagugcuuu gaaaaugcut t 21

<210> 1970

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1970

aagugcuuug aaaaugcuat t 21

<210> 1971

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1971

agugcuuuga aaaugcugat t 21

<210> 1972

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1972

gugcuuugaa aaucgugaat t 21

<210> 1973

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1973

ugcuuugaaa augcugagat t 21

<210> 1974

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1974

gcuuugaaaa ugcugagaat t 21

<210> 1975

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1975

cuuugaaaau gcugagaaat t 21

<210> 1976

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1976

uuugaaaaug cugagaaat t 21

<210> 1977

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1977

uugaaaaugc ugagaaaaat t 21

<210> 1978

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1978

ugaaaaaugcu gagaaaaaat t 21

<210> 1979

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1979

gaaaaaugcug agaaaaaat t 21

<210> 1980

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1980

aaaaugcuga gaaaaaaaaat t 21

<210> 1981

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1981

aaaugcugag aaaaaaaaaat t 21

<210> 1982

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1982

aaugcugaga aaaaaaaaaat t 21

<210> 1983

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1983

augcugagaa aaaaaaaaaat t 21

<210> 1984

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1984

uuuccugcgc cauccuggt t 21

<210> 1985

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1985

aguuccugcg ccauccuggt t 21

<210> 1986

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1986

uaguuccugc gccauccugt t 21

<210> 1987

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1987

ugaguuccug cgccaucct t 21

<210> 1988

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1988

uugaguuccu gcgccaucct t 21



```

<210> 1989
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1989
auugaguucc ugcgccauct t                21
<210> 1990
<211> 21
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1990
uauugaguuc cugcgccauct t                21
<210> 1991
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1991

uuauugaguu ccugcgccat t 21

<210> 1992

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1992

uuuauugagu uccugcgct t 21

<210> 1993

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1993

uuuuauugag uccugcgct t 21

<210> 1994

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1994

acuuuuauuga guuccugcgt t 21

<210> 1995

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400>

> 1995

uacuuuuauug aguuccugct t 21

<210> 1996

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1996

ucacuuuuuu gaguuccugt t 21

<210> 1997

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1997

agcacuuuau ugaguucut t

21

<210> 1998

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
  
oligonucleotide"

<400> 1998

aagcacuuua uugaguucct t

21

<210> 1999

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1999

aaagcacuuu auugaguuct t

21

<210> 2000

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2000

uaaagcacuu uauugaguut t 21

<210> 2001

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2001

ucaaagcacu uuauugagut t 21

<210> 2002

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2002

uuucaaagca cuuuauugat t 21

<210> 2003

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2003

uuucaaagc acuuauugt t 21

<210> 2004

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2004

auuucaaag cacuuauut t 21

<210> 2005

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400

> 2005

uauuuucaaa gcacuuuaut t 21

<210> 2006

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2006

ucauuuucaa agcacuuat t 21

<210> 2007

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2007

agcauuuuca aagcacuuut t 21

<210> 2008

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2008

uagcauuuuc aaagcacuut t 21

<210> 2009

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2009

ucagcauuuu caaagcacut t 21

<210> 2010

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2010

uucagcauuu ucaaagcact t 21



<210> 2011  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2011  
 ucucagcauu uucaaagcat t 21  
 <210> 2012  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2012  
 uucucagcau uucaaagct t 21  
  
 <210> 2013  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2013

uuucucagca uuuucaaagt t 21

<210> 2014

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2014

uuuucucagc auuuucaa t 21

<210> 2015

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 2015

uuuuucucag cauuucaa t 21

<210> 2016

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2016

uuuuuucua gcuuuucat t 21

<210> 2017

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2017

uuuuuuucuc agcauuuuct t 21

<210> 2018

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2018

uuuuuuuucu cagcauuuut t 21

<210> 2019

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2019

uuuuuuuuuc ucagcauuu t 21

<210> 2020

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2020

uuuuuuuuuu cucagcauu t 21

<210> 2021

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2021

uuuuuuuuuu ucucagcau t 21

<210> 2022  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2022  
 gccaggaugg cgcaggaac 19  
 <210> 2023  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2023  
 ccaggauggc gcaggaacu 19  
 <210> 2024  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2024  
 caggauggcg caggaacuc 19  
 <210> 2025  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2025

aggauggcgc aggaacuca 19

<210> 2026

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2026

ggauggcgca ggaacucuaa 19

<210> 2027

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2027

gauggcgcag gaacucaau 19

<210> 2028

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2028

auggcgcagg aacucaaua 19

<210> 2029

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2029

uggcgcagga acucaauaa

19

<210> 2030

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2030

ggcgcaggaa cucauauaa

19

<210> 2031

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2031

gcgaggaac ucauuaag

19

<210> 2032

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2032

cgaggaacu cauuaaagu

19

```

<210> 2033
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 2033
gcaggaacuc aaauaagug
19
<210> 2034
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 2034
caggaacuca auaaagugc
19
<210> 2035
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 2035
aggaacucua uaaagugcu
19
<210> 2036
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```



oligonucleotide"

<400> 2036

ggaacucaau aaagugcuu 19

<210> 2037

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2037

gaacucaaua aagugcuu 19

<210> 2038

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2038

aacucaauaa agugcuuug 19

<210> 2039

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2039

acucaauaaa gugcuuuga 19

<210> 2040

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2040

ucaauaaagu gcuuugaaa 19

<210> 2041

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2041

caauaaagug cuuugaaaa 19

<210> 2042

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2042

aaauaaagugc uuugaaaau 19

<210> 2043

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2043

auaaagugcu uugaaaaug 19

<210> 2044  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2044  
 uaaagugcuu ugaaaaugc 19  
 <210> 2045  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2045  
 aaagugcuuu gaaaaugcu 19  
 <210> 2046  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2046  
 aagugcuuug aaaaugcug 19  
 <210> 2047  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2047

agugcuuuga aaaugcuga 19

<210> 2048

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2048

gugcuuugaa aaugcugag 19

<210> 2049

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2049

ugcuuugaaa augcugaga 19

<210> 2050

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2050

gcuuugaaaa ugcugagaa 19

<210> 2051

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2051

cuuugaaaau gcugagaaa

19

<210> 2052

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2052

uuugaaaaug cugagaaaa

19

<210> 2053

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2053

uugaaaaugc ugagaaaaa

19

<210> 2054

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2054

ugaaaaaugcu gagaaaaaa

19

<210> 2055

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2055

gaaaaugcug agaaaaaaa

19

<210> 2056

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2056

aaaaugcuga gaaaaaaa

19

<210> 2057

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2057

aaaugcugag aaaaaaaa

19

<210> 2058

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2058

aaugcugaga aaaaaaaaaa 19

<210> 2059

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2059

augcugagaa aaaaaaaaaa 19

<210> 2060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2060

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2061

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2062

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2063

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2064

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2064

gccaagaaa gugaaagacc a 21

<210> 2065

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2065

gccaagaaa gugaaagacc a 21



<210> 2066

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2066

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2067

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2067

cccaagaaag ugaaagacca a 21

<210> 2068

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2068

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2069

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2069

aaagagaaau gcuuugagcc a 21

<210> 2070

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2070

aagagaaaug cuuugagccu a 21

<210> 2071

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2071

aagagaaaug cuuugagccu a 21

<210> 2072

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2072

agagaaaugc uuugagccuc a 21

<210> 2073

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2073

agagaaaugc uuugagccuc a

21

<210> 2074

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2074

gagaaaugcu uugagccuca a

21

<210> 2075

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2075

gagaaaugcu uugagccuca a

21

<210> 2076

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2076

agaaaugcuu ugagccucag a

21

<210> 2077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2077

agaaaugcuu ugagccucag a

21

<210> 2078

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2078

aaaugcuuug agccucagcu a

21

<210> 2079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2079

aaaugcuuug agccucagcu a

21

<210> 2080

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2080

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2081

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2081

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2082

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2082

ugcuuugagc cucagcuuc a 21

<210> 2083

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2083

ugcuuugagc cucagcuuc a 21

<210> 2084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2084

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2085

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2085

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2086

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2086

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2087

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2087

acuccaccuu ccugcaggag a 21

<210> 2088  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2088  
 cacagaaacu caauaaagug a 21  
 <210> 2089  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2089  
 cacagaaacu caauaaagug a 21  
 <210> 2090  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2090  
 acagaaacuc aaauaaagugc a 21  
 <210> 2091  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2091

acagaaacuc aauaaagugc a 21

<210> 2092

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2092

cagaaacuca auaaagugcu a 21

<210> 2093

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2093

cagaaacuca auaaagugcu a 21

<210> 2094

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2094

agaaacucuaa uaaagugcuu a 21

<210> 2095

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2095

agaaacucuaa uaaagugcuu a

21

<210> 2096

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2096

gaaacucaau aaagugcuuu a

21

<210> 2097

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2097

gaaacucaau aaagugcuuu a

21

<210> 2098

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2098

aaacucaaua aagugcuuug a

21

<210> 2099  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2099  
 aaacucauaa aagugcuuug a 21  
 <210> 2100  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2100  
 acucaauaaa gugcuuugaa a 21  
 <210> 2101  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2101  
 acucaauaaa gugcuuugaa a 21  
 <210> 2102  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2102

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2103

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2104

aacucaauaa agugcuuga a 21

<210> 2105

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2105

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2106

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2107

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2107

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2108

uucuuucacu uucuugggcu cca 23

<210> 2109

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2109

uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23

<210> 2110  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2110  
 uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23  
 <210> 2111  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2111  
 uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23  
 <210> 2112  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2112  
 uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23  
 <210> 2113  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2113

uggcucaaag cauuucucu ucu 23

<210> 2114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2114

uggcucaaag cauuucucu ucu 23

<210> 2115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2115

uaggcucaaa gcuuucucu uuc 23

<210> 2116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2116

uaggcucaaa gcuuucucu uuc 23

<210> 2117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2117

ugaggcucaa agcauuucuc uuu

23

<210> 2118

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2118

ugaggcucaa agcauuucuc uuu

23

<210> 2119

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2119

uugaggcuca aagcauuucu cuu

23

<210> 2120

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2120

uugaggcuca aagcauuucu cuu

23

<210> 2121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2121

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2122

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2123

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 2124

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2125

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2126

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2127

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2128

uagaagcuga ggcucaaaagc auu 23

<210> 2129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2129

ugagaagcug aggcucaaaag cau 23

<210> 2130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2130

ugagaagcug aggcucaaaag cau 23

<210> 2131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2131

ucuccugcag gaagguggag uau 23

<210> 2132  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2132  
 ucuccugcag gaagguggag uau 23  
 <210> 2133  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2133  
 ucacuuuauu gaguucugu gcc 23  
 <210> 2134  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2134  
 ucacuuuauu gaguucugu gcc 23  
 <210> 2135  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2135

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2136

ugcacuuuau ugaguuucug ugc 23

<210> 2137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2137

uagcacuuua uugaguuucu gug 23

<210> 2138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2138

uagcacuuua uugaguuucu gug 23

<210> 2139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2139

uaagcacuuu auugaguuc ugu

23

<210> 2140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2140

uaagcacuuu auugaguuc ugu

23

<210> 2141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2141

uaaagcacuu uauugaguuu cug

23

<210> 2142

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2142

uaaagcacuu uauugaguuu cug

23

<210> 2143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2143

ucaaagcacu uuauugaguu ucu

23

<210> 2144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2144

ucaaagcacu uuauugaguu ucu

23

<210> 2145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2145

uuucaaagca cuuuauugag uuu

23

<210> 2146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2146

uuucaaaagca cuuuauugag uu 23

<210> 2147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2147

uuuuucaaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2148

uuuuucaaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2149

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 2150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2150

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2151

ggagcccaag aaagugaaag a 21

<210> 2152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2152

gagcccaaga aagugaaaga a 21

<210> 2153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2153

gagcccaaga aagugaaaga a 21



<210> 2154  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2154  
 gcccaagaaa gugaaagacc a 21  
 <210> 2155  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2155  
 gcccaagaaa gugaaagacc a 21  
 <210> 2156  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 2156  
 cccaagaaag ugaaagacca a 21  
 <210> 2157  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2157

cccaagaaag ugaagacca a 21

<210> 2158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2158

aaagagaaau gcuugagcc a 21

<210> 2159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2159

aaagagaaau gcuugagcc a 21

<210> 2160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2160

aagagaaaug cuugagccu a 21

<210> 2161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2161

aagagaaaug cuuugagccu a

21

<210> 2162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2162

agagaaaugc uuugagccuc a

21

<210> 2163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2163

agagaaaugc uuugagccuc a

21

<210> 2164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2164

gagaaaugcu uugagccuca a

21

<210> 2165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2165

gagaaaugcu uugagccuca a 21

<210> 2166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2166

agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2167

agaaaugcuu ugagccucag a 21

<210> 2168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2168

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2169

aaaugcuuug agccucagcu a 21

<210> 2170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2170

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2171

augcuuugag ccucagcuuc a 21

<210> 2172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2172

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2173

ugcuuugagc cucagcuucu a 21

<210> 2174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2174

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2175

gcuuugagcc ucagcuucuc a 21

<210> 2176  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2176  
 acuccaccuu ccugcaggag a 21  
 <210> 2177  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2177  
 acuccaccuu ccugcaggag a 21  
 <210> 2178  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2178  
 cacagaaacu cauaaaagug a 21  
 <210> 2179  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2179

cacagaaacu caauaaagug a 21

<210> 2180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2180

acagaaacuc aaauaaagugc a 21

<210> 2181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2181

acagaaacuc aaauaaagugc a 21

<210> 2182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2182

cagaaacuca auaaaagugcu a 21

<210> 2183

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2183

cagaaacuca auaagugcu a

21

<210> 2184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2184

agaaacucuaa uaaagugcuu a

21

<210> 2185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2185

agaaacucuaa uaaagugcuu a

21

<210> 2186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2186

gaaacucaau aaagugcuu a

21

<210> 2187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2187

gaaacucaau aaagugcuuu a 21

<210> 2188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2188

aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2189

aaacucaaua aagugcuuug a 21

<210> 2190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2190

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2191

acucaauaaa gugcuuugaa a 21

<210> 2192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2192

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2193

ucaauaaagu gcuuugaaaa a 21

<210> 2194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2194

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2195

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2196

ucuuucacuu ucuugggcuc caa 23

<210> 2197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2197

uucuuucacu ucuugggcu cca 23

<210> 2198  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2198  
 uucuuucacu uucuugggcu cca 23  
 <210> 2199  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2199  
 uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23  
 <210> 2200  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2200  
 uggucuuuca cuuucuuggg cuc 23  
 <210> 2201  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2201

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2202

uuggucuuuc acuuucuugg gcu 23

<210> 2203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2203

uggcucaaag cauucucuu ucu 23

<210> 2204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2204

uggcucaaag cauucucuu ucu 23

<210> 2205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2205

uaggcucaaa gcuuuucucu uuc

23

<210> 2206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2206

uaggcucaaa gcuuuucucu uuc

23

<210> 2207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2207

ugaggcucaa agcauuucuc uuu

23

<210> 2208

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2208

ugaggcucaa agcauuucuc uuu

23

<210> 2209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2209

uugaggcuca aagcauuucu cuu

23

<210> 2210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2210

uugaggcuca aagcauuucu cuu

23

<210> 2211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2211

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu

23

<210> 2212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 2212

ucugaggcuc aaagcauuuc ucu 23

<210> 2213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2213

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2214

uagcugaggc ucaaagcauu ucu 23

<210> 2215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2215

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2216

ugaagcugag gcucaaagca uuu 23

<210> 2217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2217

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2218

uagaagcuga ggcucaaagc auu 23

<210> 2219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2219

ugagaagcug aggcucaaag cau 23

<210> 2220  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 2220  
 ugagaagcug aggcucuaag cau 23  
 <210> 2221  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 2221  
 ucuccugcag gaagguggag uau 23  
 <210> 2222  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 2222  
 ucuccugcag gaagguggag uau 23  
 <210> 2223  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2223

ucacuuuuuu gaguuucugu gcc 23

<210> 2224

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2224

ucacuuuuuu gaguuucugu gcc 23

<210> 2225

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2225

ugcacuuuuau ugaguuuucug ugc 23

<210> 2226

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2226

ugcacuuuuau ugaguuuucug ugc 23

<210> 2227

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2227

uagcacuuua uugaguuuuc gug 23

<210> 2228

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2228

uagcacuuua uugaguuuuc gug 23

<210> 2229

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2229

uaagcacuuu auugaguuuuc ugu 23

<210> 2230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2230

uaagcacuuu auugaguuuuc ugu 23

<210> 2231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2231

uaaagcacuu uauugaguuu cug

23

<210> 2232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2232

uaaagcacuu uauugaguuu cug

23

<210> 2233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2233

ucaaagcacu uuauugaguu ucu

23

<210> 2234

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2234

ucaaagcacu uuauugaguu ucu 23

<210> 2235

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2235

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2236

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2236

uuucaaagca cuuuauugag uuu 23

<210> 2237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2237

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2238

uuuuucaaag cacuuuauug agu 23

<210> 2239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2239

uucaaagcac uuuaauugagu uuc 23

<210> 2240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2240

uuggagccca agaaagugaa aga 23

<210> 2241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2241

uuggagccca agaaagugaa aga 23



<210> 2242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2242

uggagcccaa gaaagugaaa gac 23

<210> 2243

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2243

uggagcccaa gaaagugaaa gac 23

<210> 2244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2244

gagccaaga aagugaaaga cca 23

<210> 2245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2245

gagcccaaga aagugaaaga cca 23

<210> 2246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2246

agcccaagaa agugaaagac cau 23

<210> 2247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2247

agcccaagaa agugaaagac cau 23

<210> 2248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2248

agaaagagaa augcuuugag ccu 23

<210> 2249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2249

agaaagagaa augcuugag ccu

23

<210> 2250

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2250

gaaagagaaa ugcuugagc cuc

23

<210> 2251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2251

gaaagagaaa ugcuugagc cuc

23

<210> 2252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2252

aaagagaaau gcuugagcc uca

23

<210> 2253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2253

aaagagaaaau gcuugagcc uca

23

<210> 2254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2254

aagagaaaug cuuugagccu cag

23

<210> 2255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2255

aagagaaaug cuuugagccu cag

23

<210> 2256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2256

agagaaaugc uuugagccuc agc 23

<210> 2257

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2257

agagaaaugc uuugagccuc agc 23

<210> 2258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2258

agaaaugcuu ugagccucag cuu 23

<210> 2259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2259

agaaaugcuu ugagccucag cuu 23

<210> 2260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2260

aaaugcuuug agccucagcu ucu 23

<210> 2261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2261

aaaugcuuug agccucagcu ucu 23

<210> 2262

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2262

aaugcuuuga gccucagcuu cuc 23

<210> 2263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2263

aaugcuuuga gccucagcuu cuc 23

<210> 2264  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2264  
 augcuuugag ccucagcuuc uca 23  
 <210> 2265  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2265  
 augcuuugag ccucagcuuc uca 23  
 <210> 2266  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2266  
 auacuccacc uuccugcagg agg 23  
 <210> 2267  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2267

auacuccacc uuccugcagg agg 23

<210> 2268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2268

ggcacagaaa cucauaaaag ugc 23

<210> 2269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2269

ggcacagaaa cucauaaaag ugc 23

<210> 2270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2270

gcacagaaac ucauaaagu gcu 23

<210> 2271

<211> 23

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2271

gcacagaaac ucaauaaagu gcu

23

<210> 2272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2272

cacagaaacu caauaaagug cuu

23

<210> 2273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2273

cacagaaacu caauaaagug cuu

23

<210> 2274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2274

acagaaacuc aaauaaagugc uuu

23

<210> 2275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2275

acagaaacuc aauaagugc uu

23

<210> 2276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2276

cagaaacuca auaagugcu uug

23

<210> 2277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2277

cagaaacuca auaagugcu uug

23

<210> 2278

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2278

agaaacucuaa uaaagugcuu uga 23

<210> 2279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2279

agaaacucuaa uaaagugcuu uga 23

<210> 2280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2280

aaacucauaa aagugcuuug aaa 23

<210> 2281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2281

aaacucauaa aagugcuuug aaa 23

<210> 2282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2282

acucaauaaa gugcuugaa aac 23

<210> 2283

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2283

acucaauaaa gugcuugaa aac 23

<210> 2284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2284

gaaacucaau aaagugcuu gaa 23

<210> 2285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2285

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2286

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2287

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2288

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2289

aauccaaaau auucuacaaa a 21

<210> 2290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2290

uuuuguagaa uauuuuggau uuc 23

<210> 2291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2291

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 2292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2292

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 2293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2293

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 2294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2294

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 2295

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2295

accaaagucg cugaguacau a 21

<210> 2296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2296

uauguacuca gcgacuuugg ugu 23

<210> 2297

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2297

guggucauca aaauagugcu u

21

<210> 2298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2298

aagcacuuau uugaugacca cau

23

<210> 2299

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2299

guggucauca aaauagugcu u

21

<210> 2300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 2300

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 2301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2301

guggucauca aaauagugcu u 21

<210> 2302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2302

aagcacuuau uugaugacca cau 23

<210> 2303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2303

aacucaauaa agugcuuuga a 21

<210> 2304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2304

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 2305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2305

aacucaauaa agugcuuga a 21

<210> 2306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2306

uucaaagcac uuuaugagu uuc 23

<210> 2307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2307

aacucaauaa agugcuuga a 21

<210> 2308  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2308  
 uucaaagcac uuuaugagu uuc 23  
 <210> 2309  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2309  
 agccaagaa agugaaagac a 21  
 <210> 2310  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 2310  
 ugucuuucac uuucugggc ucc 23  
 <210> 2311  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2311

aauaaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 2312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2312

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2313

aauaaaagugc uuugaaaacg u 21

<210> 2314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2314

acguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2315

ugacauccag gacaacuucu a

21

<210> 2316

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2316

uagaaguugu ccuggauguc acu

23

<210> 2317

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2317

cagaaagaga agugcuuuga a

21

<210> 2318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2318

uucaaagcac uucucuuuucu ggc

23

<210> 2319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2319

cagaaaagaga agugcuuuga a

21

<210> 2320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2320

uucaaagcac uucucuucuuu ggc

23

<210> 2321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2321

gaggaaaauug acugcaauga a

21

<210> 2322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2322

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2323

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2323

gaggaaaauug acugcaauga a 21

<210> 2324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2324

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2325

gaggaaaauug acugcaauga a 21

<210> 2326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2326

uucauugcag ucaauuuccu cgg 23

<210> 2327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2327

uaccuacuca auugugcaaa a 21

<210> 2328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2328

uuuugcaciaa uugaguaggu aa 23

<210> 2329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2329

uaccuacuca auugugcaaa a 21



<210> 2330

<211> 23

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2330

uuuugcacaa uugaguaggu aau

23

 $\langle 210 \rangle$  2331

<211> 21

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2331

uaccuacuca auugugcaaa a

21

 $\langle 210 \rangle$  2332

<211> 23

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 2332

uuuugcacaa uugaguaggu aau

23

 $\langle 210 \rangle$  2333

<211> 21

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2333

aauaaaagugc uuugaaaacg a 21

<210> 2334

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2334

aauaaaagugc uuugaaaacg a 21

<210> 2335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2335

ucguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2336

ucguuuucaa agcacuuuau uga 23

<210> 2337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2337

aa metaagugc uu metaaacg a

21

<210> 2338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2338

aa metaagugc uu metaaacg a

21

<210> 2339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2339

ucguuuucaa agcacuuuau uga

23

<210> 2340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2340

ucguuuucaa agcacuuuau uga

23

<210> 2341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2341

ucaauaaagu gcuuugaaaa cga

23

<210> 2342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2342

ucaauaaagu gcuuugaaaa cga

23

<210> 2343

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2343

cuuacgcuga guacuucgat t

21

<210> 2344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 2344

ucgaaguacu cagcguaagt t

21